



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Programa de Doctorado en Biomedicina,
Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud

Facultad de Medicina

**Deficiencia de vitamina D en
la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad
clínico-biológica de la enfermedad**

• TESIS DOCTORAL •

• AUTOR •

Raúl Vicente Olmedo Martín

Gabriel Oliveira Fuster

• DIRECTOR Y TUTOR •

Inmaculada González Molero

• DIRECTORA •


Málaga, 2020





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Raúl Vicente Olmedo Martín

 <http://orcid.org/0000-0002-7894-6213>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Programa de Doctorado en Biomedicina,
Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud

Facultad de Medicina

**Deficiencia de vitamina D en
la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad
clínico-biológica de la enfermedad**

• **TESIS DOCTORAL** •

• **AUTOR** •

Raúl Vicente Olmedo Martín

Gabriel Oliveira Fuster

• **DIRECTOR Y TUTOR** •

Inmaculada González Molero

• **DIRECTORA** •

Memoria presentada para optar al título de
Doctor en Medicina por la Universidad de Málaga

Málaga, 2020





DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D. Raúl Vicente Olmedo Martín, estudiante del programa de doctorado **Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud** de la Universidad de Málaga, autor de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada:

“Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad”

Y realizada bajo la tutorización de D. Gabriel Oliveira Fuster y dirección de D^a. Inmaculada González Molero y D. Gabriel Oliveira Fuster,

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 11 de Diciembre de 2019

Fdo.: Raúl Vicente Olmedo Martín
DNI: 44033143B

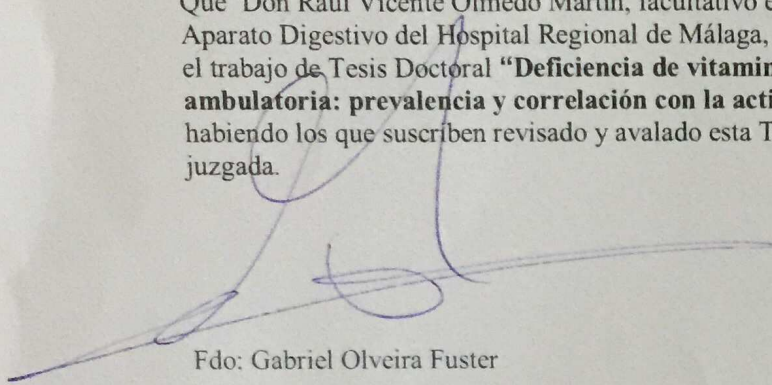


D. Gabriel Oliveira Fuster, con DNI: 25102413Y tutor y director, Doctor en Medicina, Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Dermatología de la Universidad de Málaga y Director de la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga

D^a. Inmaculada González Molero, con DNI:44286296A directora, Doctora en Medicina, Facultativa Especialista de Área de la Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición del Hospital Regional Universitario de Málaga

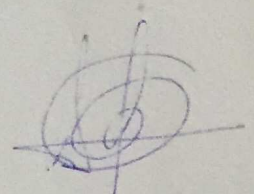
CERTIFICAN:

Que Don Raúl Vicente Olmedo Martín, facultativo especialista de la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo del Hospital Regional de Málaga, ha realizado personalmente y bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis Doctoral **"Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad"**, habiendo los que suscriben revisado y avalado esta Tesis y estando conforme con su presentación para ser juzgada.



Fdo: Gabriel Oliveira Fuster

DNI: 25102413Y



Fdo: Inmaculada González Molero

DNI: 44286296A

Málaga, Noviembre de 2019



“Hay esperanza de que la verdad,
aun la que hoy es inútil, pueda ser útil mañana.”

Pío Baroja
El árbol de la ciencia (1911)

• **TESIS DOCTORAL** •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad



A G R A D E C I M I E N T O S

Sin duda alguna, esta tesis doctoral no se hubiera llevado a cabo sin la colaboración y el apoyo de muchas personas. Por ello quiero expresar mi más sincera gratitud:

A mis directores de tesis, la doctora Inmaculada González Molero y el profesor Gabriel Oliveira por su confianza y plena disposición desde que les planteé el proyecto hace algo más de seis años. Ambos son ejemplos de investigadores clínicos de excelencia y una inspiración para el resto de compañeros del hospital.

A todos los componentes de la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo del Hospital Regional Universitario de Málaga, grupo humano excepcional del que formo parte y en el que desarrollo mi labor profesional. Trabajar con vosotros es un privilegio del que disfruto diariamente. En especial quisiera mencionar la figura del doctor Miguel Jiménez, alma investigadora de este servicio desde que llegué hace más de 18 años, y del doctor Víctor Amo, mi maestro, amigo y compañero de fatigas en esta subespecialidad tan apasionante y compleja como la enfermedad inflamatoria intestinal.

A mis padres, porque desde muy pequeño me enseñaron qué significan palabras como responsabilidad, constancia y sacrificio. Gracias por quererme tanto y hacer que mi única preocupación fuera el estudio.

A mi esposa Ana, que ha participado de mi ilusión por aspirar a ser doctor con casi más fuerza que yo mismo. Esta tesis no se hubiera concluido de no ser por tu apoyo, comprensión y amor. Te quiero.

A mi hijo Raúl, al que he robado más tiempo del que hubiera querido.

A los pacientes que se enfrentan día a día a los rigores de un trastorno crónico como la enfermedad inflamatoria intestinal, y en especial, a los participantes en este estudio. Ellos son la verdadera razón de ser de nuestro trabajo.

• **TESIS DOCTORAL** •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

1
2
3
4
5
6
7
8
9



• ÍNDICE •

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Agradecimientos	• 09	1.1.5. Clasificación de la EII	• 44
Índice de contenidos	• 13	1.1.6. Historia natural de la EII	• 45
Abreviaturas	• 17	1.1.7. Evaluación de la severidad	• 47
Tablas	• 19	1.1.7.1. Índices de actividad clínica en CU	• 47
Figuras	• 21	1.1.7.2. Índices de actividad clínica en EC	• 47
Resumen	• 23	1.1.7.3. Biomarcadores séricos y fecales	• 48
 		1.1.7.4. Índices de actividad endoscópicas	• 49
1. Introducción	• 25	1.1.7.5. Índices de actividad radiológicas	• 50
1.1. Enfermedad inflamatoria Intestinal (EII)	• 27	1.1.7.6. Calidad de vida y discapacidad	• 50
1.1.1. Generalidades	• 27	1.1.8. Tratamiento de la EII	• 50
1.1.2. Epidemiología de la EII	• 28	1.1.8.1. Medidas generales	• 51
1.1.2.1. Incidencia	• 28	1.1.8.2. Tratamiento médico	• 53
1.1.2.2. Prevalencia	• 29	1.1.8.3. Tratamiento quirúrgico	• 53
1.1.3. Etiopatogenia	• 30	 	
1.1.3.1. Factores genéticos	• 30	1.2. Vitamina D	• 54
1.1.3.2. Factores medioambientales ...	• 32	1.2.1. Biología evolutiva	• 54
1.1.3.3. Interacción huésped – microbiota	• 33	1.2.2. Estructura química y metabolismo	• 55
1.1.3.4. Sistema immune	• 35	1.2.3. Acciones clásicas	• 57
1.1.4. Diagnóstico de la EII	• 38	1.2.4. Fuentes de vitamina D	• 58
1.1.4.1. Síntomas	• 38	1.2.5. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia	• 60
1.1.4.2. Biomarcadores en la EII	• 39	1.2.6. Etiología de la deficiencia de vitamina D. Indicaciones de cribado	• 61
1.1.4.3. Endoscopia e histopatología ...	• 40		
1.1.4.4. Técnicas de imagen	• 42		
1.1.4.5. Criterios diagnósticos	• 43		

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

<p>1.2.7. Recomendaciones de ingesta diaria y uso de suplementos • 62</p> <p>1.2.8. Métodos de determinación • 64</p> <p>1.2.9. Efectos inmunológicos de la vitamina D • 67</p> <p>1.2.9.1. Inmunidad innata • 67</p> <p>1.2.9.2. Inmunidad adaptativa • 69</p> <p>1.2.10. Efectos de la vitamina D sobre la microbiota intestinal • 69</p> <p>1.2.11. Efectos de la vitamina D sobre la proliferación y diferenciación celular • 70</p> <p>1.3. Vitamina D y enfermedad inflamatoria intestinal • 73</p> <p>1.3.1. Prevalencia de deficiencia de vitamina D en EII • 73</p> <p>1.3.2. Estatus de vitamina D como factor de riesgo de EII • 75</p> <p>1.3.3. Factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina D en la EII • 75</p> <p>1.3.4. Vitamina D y su asociación con variables clínicas, biológicas y endoscópicas en la EII • 75</p> <p>1.3.5. Vitamina D y su asociación con calidad de vida, fatiga y síntomas psicológicos en la EII • 76</p> <p>1.3.6. Vitamina D y consumo de recursos sanitarios en la EII • 78</p> <p>1.3.7. Vitamina D y respuesta al tratamiento biológico antiTNF en la EII • 78</p> <p>1.3.8. Vitamina D como agente terapéutico en la EII • 78</p> <p>2. Justificación del estudio e hipótesis • 81</p> <p>3. Objetivos • 85</p> <p>3.1. Objetivos principales • 87</p> <p>3.2. Objetivos secundarios • 87</p> <p>4. Material y métodos • 89</p> <p>4.1. Ámbito geográfico del estudio • 91</p>	<p>4.2. Sujetos del estudio • 91</p> <p>4.2.1. Población de estudio • 91</p> <p>4.2.2. Criterios de inclusión • 91</p> <p>4.2.3. Criterios de exclusión • 92</p> <p>4.3. Métodos • 92</p> <p>4.3.1. Diseño y variables del estudio ... • 92</p> <p>4.3.2. Determinación bioquímica de 25-OHD. Estatus de vitamina D • 94</p> <p>4.3.3. Evaluación de la actividad de la EII, actividad física, calidad de vida y síntomas psicológicos • 94</p> <p>4.3.4. Definición de suplementación de vitamina D • 95</p> <p>4.3.5. Evaluación de exposición solar y prácticas de protección solar • 95</p> <p>4.4. Plan de trabajo • 96</p> <p>4.5. Análisis estadístico • 97</p> <p>4.6. Aspectos éticos • 98</p> <p>5. Resultados • 99</p> <p>5.1. Características clínico-biológicas y demográficas • 101</p> <p>5.1.1. Pacientes incluidos en el estudio. Flujoograma • 101</p> <p>5.1.2. Variables clínico-demográficas • 101</p> <p>5.1.2.1. Variables demográficas, antropométricas y hábitos tóxicos ... • 101</p> <p>5.1.2.2. Características de la EII y consumo de recursos • 102</p> <p>5.1.2.3. Concentración de vitamina D y uso de suplementos • 103</p> <p>5.1.2.4. Exposición y protección solar e ingesta dietética de vitamina D • 103</p> <p>5.1.2.5. Calidad de vida, actividad física y variables psicológicas • 104</p> <p>5.1.2.6. Variables bioquímicas • 107</p> <p>5.2. Prevalencia de deficiencia de vitamina D • 108</p> <p>5.3. Relación de vitamina D con variables demográficas y consumo de recursos: análisis bivalente • 112</p> <p>5.3.1. Variables demográficas, tabaquismo e IMC • 112</p> <p>5.3.2. Actividad clínica y</p>
--	---

• ÍNDICE •

Índice de contenidos

parámetros biológicos	• 112	6.3.6. Deficiencia de vitamina D y asociación con biomarcadores de actividad en la EII	• 144
5.3.3. Fenotipo de la EII e intervenciones quirúrgicas previas ...	• 114	6.3.7. Deficiencia de vitamina D y asociación con calidad de vida, actividad física y variables psicológicas en la EII	• 145
5.3.4. Tratamientos de la EII, uso de esteroides e ingresos hospitalarios	• 116	6.3.8. Deficiencia de vitamina D y consumo de recursos en la EII	• 146
5.3.5. Calidad de vida, actividad física y síntomas psicológicos	• 116	6.4. Exposición/protección solar y su asociación con la deficiencia de vitamina D en la EII	• 147
5.3.6. Exposición y protección solar, ingesta de vitamina D y uso de suplementos	• 119	6.5. Otros factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina D en la EII	• 149
5.4. Correlación entre concentración de vitamina D, puntuación de índices de actividad y variables bioquímicas	• 124	6.6. Limitaciones y fortalezas del estudio	• 152
5.5. Factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina D en la serie completa; análisis multivariante	• 127	6.7. Implicaciones para la práctica clínica y la investigación	• 153
5.6. Exposición y protección solar en pacientes con EII. Correlación con la concentración de vitamina D y factores predictivos de baja exposición solar	• 130	7. Conclusiones	• 155
6. Discusión	• 135	8. Referencias bibliográficas	• 159
6.1. Consideraciones previas con respecto a la pertinencia del estudio y metodología empleada	• 137	9. Anexos	• 181
6.2. Consideraciones relacionadas con los resultados	• 139	1. Índice de Mayo Parcial	• 183
6.3. Discusión razonada de los resultados más relevantes y otros aspectos de interés del estudio	• 140	2. Índice de Harvey-Bradshaw	• 184
6.3.1. Características generales de la muestra de estudio	• 140	3. Cuestionario corto de calidad de vida en la EII (CCVEII-9)	• 185
6.3.2. Prevalencia de deficiencia de vitamina D	• 141	4. Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS)	• 188
6.3.3. Estación de determinación y prevalencia de vitamina D	• 142	5. Cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) versión corta	• 189
6.3.4. Comparación de prevalencia de deficiencia de vitamina D de nuestro estudio con datos de población sana de nuestra latitud	• 143	6. Encuesta dietética de frecuencias ...	• 191
6.3.5. Deficiencia de vitamina D y asociación con índices de actividad clínicos	• 144	7. Sun exposure questionnaire	• 192
		8. Cuestionario de protección solar ...	• 193
		9. Acta de aprobación del estudio por el comité de ética	• 194
		10. Hoja de información del estudio y consentimiento informado	• 195
		11. Actividad científica que avala la tesis doctoral	• 200

• **TESIS DOCTORAL** •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad



• ABREVIATURAS •

R E L A C I O N D E A B R E V I A T U R A S

- **EII:** Enfermedad inflamatoria intestinal
- **CU:** Colitis ulcerosa
- **EC:** Enfermedad de Crohn
- **CI:** Colitis inclasificable o indeterminada
- **ECCO:** European Crohn's and Colitis Organisation
- **CCR:** Cáncer colorrectal
- **PROs:** Patient reported outcomes
- **CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud
- **SCCAI:** Simple Clinical Colitis Activity Score
- **CDAI:** Crohn's Disease Activity Index
- **PDAl:** Perianal Disease Activity Index
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **CF:** Calprotectina fecal
- **AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos
- **MES:** Mayo Endoscopic Subscore
- **UCEIS:** Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity
- **UCCIS:** Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity
- **CDEIS:** Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
- **SES-CD:** Simple Endoscopic Score Crohn's disease
- **EnteroRMN:** Enterorresonancia magnética
- **EnteroTC:** Enterografía por tomografía computarizada
- **MaRIA:** Magnetic Resonance Index of Activity
- **IBDQ-32:** Cuestionario de calidad de vida de la EII de 32 ítems
- **IBDQ-36:** Cuestionario de calidad de vida de la EII de 36 ítems
- **IBD-ID:** Inflammatory Bowel Disease Disability Index
- **7-DHC:** 7-dehidrocolesterol
- **DBP:** Proteína transportadora de vitamina D
- **CYP2R1:** 25-hidroxilasa
- **24,25(OH)2D:** 24-25 dihidroxivitamina D
- **25OHD:** 25-hidroxivitamina D o calcidiol
- **CYP27B:** 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa
- **1 α ,25-(OH)2D:** calcitriol
- **CYP24A1:** 24 α -hidroxilasa
- **PTH:** Paratohormona
- **VDR:** Receptor de vitamina D
- **VDRE:** Elementos de respuesta de vitamina D
- **FGF-23:** Factor de crecimiento fibroblástico-23
- **RANKL:** Ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa-B
- **NAM:** National Academy of Medicine
- **ES:** Endocrine Society
- **DEQAS:** Vitamin D External Quality Assessment Scheme
- **VDSP:** Vitamin D Standardization

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

Program

- **CDC:** Centers for Disease Control and Prevention
- **NIST:** National Institute for Standards and Technology
- **CPBA:** Test competitivos de fijación de proteínas
- **HPLC:** Cromatografía líquida de alto rendimiento
- **RIA:** Radioinmunoensayo
- **LC-MS/MS:** Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem
- **PTPN2:** Proteína tirosin-fosfatasa
- **DSS:** Dextrano sulfato sódico
- **ILC3s:** Células linfoides innatas activadas del grupo 3
- **TNF- α :** Factor de necrosis tumoral alfa
- **IFN- α :** Interferón gamma
- **ICAM-1:** Molécula de adhesión intercelular
- **Hh:** Vía de señalización hedgehog
- **NOD2:** Dominio de oligomerización por unión de nucleótidos que contiene la proteína 2
- **HADS:** Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria
- **BDI:** Inventario de Depresión de Beck
- **mcg:** Microgramos
- **ng/ml:** Nanogramos/mililitro
- **nmol/ml:** Nanomoles/mililitro



• TABLAS •

R E L A C I Ó N D E T A B L A S

- **Tabla 1.** Incidencia por 100.000 habitantes de la EII en distintas latitudes y períodos.
- **Tabla 2.** Prevalencia de EII por 100.000 habitantes en diferentes latitudes.
- **Tabla 3.** Genes y polimorfismos genéticos relevantes en EC, CU y compartidos con otras enfermedades autoinmunes.
- **Tabla 4.** Factores ambientales relacionados con la EII clasificados según grados de evidencia (GRADE).
- **Tabla 5.** Alteraciones fisiopatológicas en los distintos componentes del sistema inmune innato en la EII.
- **Tabla 6.** Alteraciones fisiopatológicas en los distintos componentes del sistema inmune adaptativo en la EII.
- **Tabla 7.** Características clínicas diferenciales entre EC y CU.
- **Tabla 8.** Síntomas de alerta para evitar el retardo diagnóstico en EC.
- **Tabla 9.** Biomarcadores en la EII y su aplicación en distintos escenarios.
- **Tabla 10.** Características endoscópicas diferenciales entre EC y CU.
- **Tabla 11.** Características patológicas macroscópicas de CU y EC.
- **Tabla 12.** Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para CU y EC.
- **Tabla 13.** Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa.
- **Tabla 14.** Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn.
- **Tabla 15.** Causas de elevación de calprotectina fecal en ausencia de EII y escenarios de aplicación en EII.
- **Tabla 16.** Variables a considerar previamente a la elección de un tratamiento médico en la EII.
- **Tabla 17.** Indicaciones de las opciones terapéuticas médicas disponibles en la EII.
- **Tabla 18.** Indicaciones de cirugía en la CU.
- **Tabla 19.** Listado de alimentos de consumo habitual y cantidad de vitamina D en UI.
- **Tabla 20.** Principales indicaciones de cribado de la deficiencia de vitamina D.
- **Tabla 21.** Requerimientos medios estimados de vitamina D, aporte dietético recomendado y nivel superior de ingesta tolerable.
- **Tabla 22.** Valores de referencia de 25(OH) D según National Academy of Medicine y Endocrine Society.
- **Tabla 23.** Ventajas e inconvenientes de inmunoensayos y HPLC-MS/MS.
- **Tabla 24.** Efectos de la vitamina D sobre el sistema inmune y microbiota intestinales.
- **Tabla 25.** Estudios de prevalencia de deficiencia de vitamina D en distintas

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

- latitudes.
- **Tabla 26.** Relación de la deficiencia de vitamina D con la actividad clínica, biológica y endoscópica de la EII.
 - **Tabla 27.** Estudios de intervención mediante suplementación de vitamina D en la EII.
 - **Tabla 28.** Variables clínico-demográficas del estudio.
 - **Tabla 29.** Variables analíticas del estudio.
 - **Tabla 30.** Variables clínico-demográficas, calidad de vida, psicológicas, protección / exposición solar e ingesta de vitamina D en EC y CU.
 - **Tabla 31.** Variables cuantitativas del estudio en EC y CU.
 - **Tabla 32.** Prevalencia de deficiencia, insuficiencia y niveles adecuados de vitamina D en la serie completa, EC y CU.
 - **Tabla 33.** Porcentaje de determinaciones analíticas de vitamina D en la serie completa, EC y CU.
 - **Tabla 34.** Asociación de variables demográficas y parámetros clínicos-biológicos según la concentración de 25OHD en la serie completa.
 - **Tabla 35.** Asociación de variables demográficas y parámetros clínicos-biológicos según la concentración de 25OHD en los pacientes con enfermedad de Crohn.
 - **Tabla 36.** Asociación de variables demográficas y parámetros clínicos-biológicos según la concentración de 25OHD en los pacientes con colitis ulcerosa.
 - **Tabla 37.** Correlaciones entre concentración de vitamina D, variables analíticas e índice de actividad clínica de la EC.
 - **Tabla 38.** Correlaciones entre concentración de vitamina D, variables analíticas e índice de actividad clínico de la EC tras controlar índice de masa corporal, edad y evolución de la enfermedad.
 - **Tabla 39.** Correlaciones entre concentración de vitamina D, variables analíticas e índice de actividad clínico de la CU.
 - **Tabla 40.** Correlaciones entre concentración de vitamina D, variables analíticas e índice de actividad clínico en la CU tras controlar índice de masa corporal, edad y evolución de la enfermedad.
 - **Tabla 41.** Modelo de regresión logística univariante en la serie completa.
 - **Tabla 42.** Modelo de regresión logística multivariante en la serie completa.
 - **Tabla 43 .** Análisis bivariado de las variables clínicas, biológicas y de calidad de vida en relación a la exposición solar.
 - **Tabla 44.** Modelo de regresión logística múltiple para predecir exposición solar baja.



• FIGURAS •

R E L A C I Ó N D E F I G U R A S

- **Figura 1.** Representación esquemática de las acciones de la vitamina D sobre la inmunidad innata y adaptativa, la célula epitelial intestinal y su interacción con el microbioma.
- **Figura 2.** Flujograma de pacientes participantes en el estudio.
- **Figura 3.** Diagrama de cajas de las medianas de concentración de vitamina D en EC y CU.
- **Figura 4.** Diagrama de cajas de las medianas de puntuación del cuestionario de exposición solar en EC y CU.
- **Figuras 5 y 6.** Diagrama de cajas de las medianas de puntuación de tiempo semanal al sol y piel expuesta.
- **Figura 7.** Prevalencia de deficiencia, insuficiencia y concentración adecuada de vitamina D en pacientes con EC.
- **Figura 8.** Prevalencia de deficiencia, insuficiencia y concentración adecuada de vitamina D en pacientes con CU.
- **Figuras 9 y 10.** Diagrama de cajas donde se muestra la concentración media de vitamina D según la estación considerada.
- **Figuras 11 y 12.** Diagrama de cajas donde se muestra la mediana de concentración de calprotectina fecal según el estatus de vitamina D en CU (arriba) y EC (abajo).
- **Figuras 13 y 14.** Diagrama de cajas de las medianas de concentración de vitamina D atendiendo a la concentración de calprotectina fecal en pacientes con CU (arriba) y EC (abajo).
- **Figura 15.** Diagrama de cajas de las medianas de concentración de vitamina D según la localización en los pacientes con EC.
- **Figura 16.** Concentración de vitamina D en los distintos fenotipos de pacientes con EC.
- **Figuras 17 y 18.** Diagrama de cajas de las medianas de puntuaciones en el cuestionario corto de calidad de vida de la EII en pacientes con EC (arriba) y CU (abajo).
- **Figuras 19 y 20.** Medianas de puntuación del cuestionario internacional de actividad física según el estatus de vitamina D en EC y CU.
- **Figura 21.** Medianas de puntuaciones del cuestionario de exposición solar según el estatus de vitamina D en pacientes con EC.
- **Figura 22.** Diagrama de cajas de las medianas de ingesta de vitamina D según estatus de vitamina D.
- **Figura 23.** Diagrama de dispersión y correlación entre la concentración de vitamina D y la puntuación del cuestionario de exposición solar en

• **TESIS DOCTORAL** •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

los 149 pacientes que respondieron el
cuestionario.



• RESUMEN •

R E S U M E N

Introducción:

Las acciones extraesqueléticas de la vitamina D, especialmente las inmunológicas, han despertado el interés de la comunidad científica en los últimos años. Este sistema hormonal ha sido implicado en la génesis y curso evolutivo de algunas enfermedades inmunomediadas, entre ellas la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los datos sobre la prevalencia del déficit de vitamina D en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en España son escasos. Dicha deficiencia podría asociarse a un peor curso evolutivo y un mayor consumo de recursos.

Objetivos:

Los objetivos principales de este estudio fueron determinar la prevalencia de deficiencia de 25-hidroxivitamina D (25OHD) en una serie de pacientes ambulatorios con EII y evaluar su asociación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad. Los objetivos secundarios fueron identificar factores predictivos de deficiencia de vitamina D y explorar otras potenciales asociaciones entre la concentración de 25OHD y aspectos como la calidad de vida, actividad física, síntomas psicológicos y consumo de recursos.

Material y métodos:

Estudio observacional unicéntrico de tipo transversal. Las variables de estudio se obtuvieron mediante entrevista clínica, revisión del historial médico y cuestionarios validados (escala de ansiedad y depresión hospitalaria, cuestionario internacional de

actividad física, cuestionario corto de calidad de vida de la EII, ingesta dietética semanal de vitamina D y exposición-protección solar). La determinación de 25OHD fue hecha en el mismo laboratorio por inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia.

Resultados:

Se analizaron 224 pacientes (150 con enfermedad de Crohn y 74 con colitis ulcerosa). La prevalencia de deficiencia de vitamina D en enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) fue de un 33,3% (25-41) y un 20,3% (10-30) respectivamente. Hasta un 68% de los pacientes con EC presentaron niveles deficientes o insuficientes de vitamina D. En EC, la deficiencia de vitamina D se asoció con una mayor actividad clínica ($p < 0,001$) y una mayor concentración de calprotectina fecal ($p = 0,01$). Además tanto en los pacientes con CU como con EC, la mediana de concentración de 25OHD fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con calprotectina fecal considerada patológica (>170 mcg/g). En la CU, hubo asociación con la actividad clínica ($p < 0,001$), el uso de esteroides en el último semestre ($p = 0,001$) y los ingresos hospitalarios en el año previo ($p = 0,003$). En el análisis multivariante para la serie completa, se identificaron como predictores de deficiencia de vitamina D a la enfermedad clínicamente activa ($OR=3,13$), la estación invernal de la determinación ($OR=3,24$), la ausencia de tratamiento biológico ($OR=0,41$) y la concentración de albúmina plasmática ($OR= 0,23$). En un subanálisis de 149 pacientes no se observó asociación entre la concentración de 25OHD y la calidad de vida, la actividad física o las subpuntuaciones de la escala de ansiedad y depresión hospitalaria.

Conclusiones:

La deficiencia de vitamina D es frecuente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y está influenciada por la estación de la determinación bioquímica. Dicha prevalencia es superior en pacientes con enfermedad de Crohn en comparación con los afectados de colitis ulcerosa. Se observó una asociación entre la concentración de vitamina D y los índices clínicos de actividad en ambas entidades. Además se registró una correlación significativa entre el estatus de vitamina D y los niveles de calprotectina fecal en la enfermedad de Crohn. En los pacientes con CU y niveles deficientes de vitamina D hubo un mayor consumo de recursos sanitarios (hospitalizaciones en el último año y necesidad de esteroides).



I N T R O D U C C I Ó N



INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedad inflamatoria intestinal

1.1.1. GENERALIDADES

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye una serie de trastornos inflamatorios de curso crónico e impredecible que afectan al tracto gastrointestinal. Cuando se emplea este concepto, nos referimos mayoritariamente a tres entidades clínicamente reconocibles: colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada o inclasificable (CI) (Gomollón, y otros, 2017) (Magro, y otros, 2017).

De etiopatogenia compleja y no completamente dilucidada, estas enfermedades comparten la aparición de diferentes lesiones en el tubo digestivo (tanto en extensión como en profundidad), las cuales se desarrollan en el contexto de una respuesta inmune anómala y

exagerada. El paradigma actual que explica el desarrollo y progresión de la EII, pivota sobre la interacción de cuatro elementos: 1) una genética predisponente, 2) la contribución de factores medioambientales, 3) determinadas alteraciones de la microbiota intestinal y 4) la disfunción del sistema inmune a varios niveles (Maloy & Powrie, 2011).

La CU es un proceso inflamatorio crónico que afecta de forma continua a la mucosa del recto y una extensión variable de colon en sentido proximal (Magro, y otros, 2017).

Por el contrario, la EC puede afectar de una forma salpicada y transmural a la totalidad del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano. La implicación de las cuatro capas de la pared intestinal explica la variabilidad de lesiones y fenotipos de la EC (estenosis, fístulas y abscesos) (Gomollón, y otros, 2017).

En ocasiones, cuando la EII afecta exclusivamente al colon, no es posible discernir endoscópicamente (colitis inclasificable) o incluso tras el análisis de la pieza quirúrgica de colectomía (colitis indeterminada) si nos encontramos ante

una CU o una EC. Esta situación se da en aproximadamente el 10% de casos de EII (Martland & Shepherd, 2007). Estas tres entidades muestran un curso recidivante, con episodios de remisión que alternan con otros de actividad inflamatoria, lo cual hace que las medidas terapéuticas no tengan únicamente el objetivo de inducir la remisión clínica sino también de mantenerla, y en último término lograr una regresión o mejoría de las lesiones (Weimers & Munkholm, 2018).

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La epidemiología de la EII ha experimentado modificaciones desde la descripción inicial de la CU en 1875 (Wilks & Moxon, 1875) y de la EC en 1932 (Crohn, Ginzburg, & Oppenheimer, 1932). A partir de la segunda década del pasado siglo, y coincidiendo con la industrialización de los países más avanzados (Canadá, Estados Unidos, Australia y Europa Occidental), se produjo un aumento progresivo de la incidencia (Molodecky, y otros, 2012).

Sin embargo, datos procedentes de estudios epidemiológicos de la última década, apuntan hacia una estabilización de la incidencia en estos países, junto a un incremento en los países con incidencia previa muy baja (África, América del Sur y Asia) (Ng, y otros, 2017). En la actualidad, la EII supone un desafío sociosanitario de primer orden a nivel mundial, con 2,4 millones de afectados en Europa y casi un millón y medio en Estados Unidos.

La inversión de la tendencia anteriormente descrita, con incidencias estables aunque todavía crecientes en los países más desarrollados socioeconómicamente y una clara expansión de la enfermedad en países en vías de desarrollo, señalan como clave el concurso de factores ambientales en la patogénesis de la EII (fenómeno de occidentalización) (Kaplan & Ng, 2017).

1.1.2.1. INCIDENCIA

La EII no escapa a la tendencia de las últimas décadas del incremento de la incidencia de las enfermedades inmunoalérgicas en detrimento de las enfermedades infecciosas. Ello parece ser el resultado de las vacunaciones universales y de la mejora global de las condiciones socioeconómicas (Kaplan & Ng, 2017).

En Europa, un estudio colaborativo realizado en 2010 (ECCO-EpiCOM) puso de manifiesto un gradiente Oeste-Este, con tasas de incidencia dos veces superiores en centros hospitalarios del oeste de Europa [EC= 6.3/10000 vs 3.3/100000; CU=9.8/100000 vs 4.6/100000]. Este gradiente Oeste-Este es incluso superior al Norte-Sur reportado en el estudio previo EC-IBD, donde las tasas de incidencia de EC y CU fueron un 40% y 80% superiores para EC y CU respectivamente en países del norte con respecto a los del sur de Europa (Burisch, Pedersen, Cukovic-Cavka, Brinar, & Kaimakliotis, 2014).

La incidencia de EII en países asiáticos y sudamericanos continúa creciendo con el tiempo, observándose incrementos anuales del 5-15% (Molodecky, y otros, 2012). Los últimos estudios prospectivos poblacionales de incidencia realizados en España, revelan cifras similares a las del resto de países europeos (5-12 casos de CU/10⁵ habitantes/año y 3,5-9,5 casos de EC /10⁵ habitantes/año) (Lucendo, y otros, 2014) (Gomollón, Hinojosa, & Gassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019). La ciudad de Vigo participó en el registro ECCO-EpiCOM, obteniéndose incidencias de 9,4/10⁵ habitantes para CU y de 10,8/10⁵ para EC. La **tabla 1** recoge los datos de incidencia a nivel mundial en diferentes latitudes (Gomollón, Hinojosa, & Gassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019).

• CAPÍTULO I •

Introducción

1.1.2.2. PREVALENCIA

El hecho de que la mortalidad de la EII sea superponible a la de la población general, hace que la prevalencia siga aumentando progresivamente en

países industrializados. En países asiáticos, africanos y sudamericanos las prevalencias son todavía exigüas (Ng, y otros, 2017). La **tabla 2** refleja una representación de las prevalencias de EII en distintas áreas geográficas.

TABLA I

Incidencia por 100.000 habitantes de la EII en distintas latitudes y períodos (Gomollón, Hinojosa & Gassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019).

PAÍS	Fecha de estudio	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Canadá	2000	11,8	13,4
Estados Unidos	1993	8,3	6,9
	2004	14,3	14,6
Noruega	1993	13,6	5,8
Bélgica	1996	3,6	4,5
Francia	2002-2003	9,5	4,05
Australia	2007-2008	17,4	29,3
Croacia	2004	4,3	7
Turquía	2003	4,4	2,2
Oeste Europa	2010-2011	10,8	6,5
Este Europa	2010-2011	4,1	3,1
Sur de Europa	1993	8,7	2,9
España	2000	3,8	1,9
	2010	9,4	10,8
Corea del Sur	1990	0,34	0,05
	2005	3,08	1,34

TABLA 2

*Prevalencia de EII por 100.000 habitantes en diferentes latitudes
(Gomollón, Hinojosa, & Gassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019)*

PAÍS	Fecha de estudio	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Canadá	1998-2000	193,7	279,2
Estados Unidos	2001	213,9	213,9
Barbados	2004	44,3	16,7
Argentina	2009	76,1	15
China	2006	7	1,5
Noruega	2009	505	262
España	1989	28,8	21,4
	2003	109	87
Australia	2004	145	155,2

1.1.3. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la EII sólo es parcialmente conocida. Actualmente, la hipótesis más aceptada considera que ésta se sustenta sobre la interacción compleja de cuatro ejes: predisposición genética, diversos factores medioambientales, la relación huésped- microbiota, y una disfunción en la inmunidad (tanto innata como adquirida) (Packey & Sartor, 2008) (De Souza, Fiocchi, & Iliopoulos, 2017).

Esta interrelación condiciona una activación incontrolada del sistema inmune intestinal frente a microorganismos comensales entéricos (pérdida de la tolerancia u homeostasis). La respuesta inmunitaria desproporcionada y aberrante culmina en la síntesis y liberación por parte de distintas estirpes celulares del sistema inmune localizadas en la lámina propia y submucosa, así como también, por parte de células epiteliales, endoteliales y fibroblastos, de una gran variedad de efectores moleculares (óxido nítrico, citoquinas, prostaglandinas, metaloproteasas de matriz) que originan el daño tisular (De Souza & Fiocchi,

Immunopathogenesis of IBD: current state of the art, 2016).

En los siguientes subapartados se reseñan sucintamente las alteraciones más relevantes en cada uno de estos ejes pivotaes que determinan la génesis y perpetuación de la EII.

1.1.3.1. FACTORES GENÉTICOS

Los primeros indicios de la contribución de la genética a la predisposición a padecer una EII procedieron de estudios de cohortes poblacionales (Orlhom, y otros, 1991). En ellos, se observó un aumento de ocho a diez veces del riesgo de desarrollar una EC o CU en familiares de pacientes afectos (Lowe, y otros, 2009). Además, considerando los estudios en gemelos y hermanos, ese riesgo se incrementa hasta 26 veces para la EC y 9 veces en el caso de la CU (Brant, 2011) (Thompson, Driscoll, Pounder, & Wakefield, 1996).

Por otra parte, la epigenética (interacciones producidas entre los

genes y el ambiente en un organismo, sin la alteración de las secuencias básicas del ADN) podría ayudar a explicar parcialmente la compleja etiopatogenia de la EII (Holliday, 2006) (Yung & Julius, 2008). Los mecanismos epigenéticos más representativos y estudiados son la metilación de ADN (Karatzas, Gazouli, Safioleas, & Mantzaris, 2014) (Saito, y otros, 2011), la modificación de histonas (Glauben & Siegmund, 2011), el splicing alternativo de RNA mensajero (Hasler, y otros, 2011) y los microRNAs (Shaefer, y otros, 2015) (Peck, y otros, 2015).

En la actualidad, más de 230 loci se vinculan con la poligenia de la EII. Los estudios de secuenciación masiva de genes han permitido mejorar el conocimiento sobre la patogenia, clínica, diagnóstico y pronóstico de la EII (Liu, y otros, 2015).

A su vez, se ha demostrado que estos genes se organizan en redes reguladoras de procesos inmunes o inflamatorios e interactúan de forma dinámica (Cowen, Idecker, Raphael, & Sharan, 2017) (Marigorta, y otros, 2017).

En la **tabla 3** recogemos algunos de los genes y polimorfismos genéticos más relevantes identificados en la EC, (Naser, y otros, 2012) (Brain, Cooney, Simmons, & Jewell, 2012) (Iida, Onodera, & Nakase, 2017), CU (Thompson & Lees, 2011) (Li, Tian, Jiang, & Han, 2014) y compartidos por otras entidades inmunomediadas.

TABLA 3

Genes y polimorfismos genéticos relevantes en EC, CU y compartidos con otras enfermedades autoinmunes (Gomollón, Hinojosa, & Gassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019)

GEN	Polimorfismo	Gen (localización)	Tipo de enfermedad	Procesos implicados
NOD2	rs2066847	16q12	EC	Reconocimiento intracelular de microorganismos
ATG16L1	rs12994997	2q37.1	EC	Autofagia
IRGM	13361189	5q33	EC	Autofagia
IL1R2	rs2310173	2q11	CU	Inhibición de actividad de IL-1 α e IL-1 β
IL-23R	rs11209026	1p31	EC, CU	Inducción Th17
CARD9	rs10781499	9q34	CU, EC	Reconocimiento patrones microbianos
GNAI2	rs798502	7p22	CU	Barrera intestinal
CDH1	rs1728785	16q22.1	CU	Barrera intestinal
HNF4A	rs6017342	20q13.12	CU	Barrera intestinal
DAP	rs267939	5p15	CU	Regulación negativa autofagia
JAK2	10758669	9p24	EC, CU, Policitemia vera	Señalización IL-23
LSPI	rs907611	11q15	CU	Rolling leucocitario
STAT3	rs12942547	17q2	EC, CU	Diferenciación Th17
IL10	rs3024505	1q32	EC, CU, Behcet, LES, DMI	Inhibición IL-12, TNF α e IFN γ
IL12B	6887695	5q33	EC, CU, Psoriasis, LES, Espondilitis anquilosante, DMI	

Entre ellos, destacan los genes de susceptibilidad implicados en los mecanismos de autofagia (NOD2, ATG16L1, IRGM). La autofagia es un proceso catabólico de degradación intracelular que permite la eliminación de organelas defectuosas o antígenos extraños.

Otra variante genética de gran importancia es la que afecta al gen del receptor de la IL-23. Ello ha tenido consecuencias en la terapéutica, con la reciente ampliación del arsenal de tratamiento para la EII

con agentes anti IL-12/23. Por último, polimorfismos en el gen de la IL-10 o su receptor, podrían condicionar la aparición de una CU más grave y a una edad más temprana.

1.1.3.2. FACTORES MEDIOAMBIENTALES

La mayoría de los factores ambientales que han sido relacionados con una predisposición a padecer EII en un contexto genético

predisponente forman parte del estilo de vida occidental.

En la **tabla 4** se muestran algunos de los factores medioambientales implicados en una reciente revisión sistemática que empleó metodológicamente el sistema GRADE para estratificar el nivel de evidencia (Van der Sloot, Amini, Peters, Dijkstra, & Alizadeh, 2017).

1.1.3.3. INTERACCIÓN HUÉSPED-MICROBIOTA

En la EII, la comunicación o equilibrio entre la microbiota y el sistema inmune de la mucosa intestinal está alterado, aspecto que contribuye a la perpetuación de la inflamación crónica (Jostins, y otros, 2012) (Knights, Lassen, & Xavier, 2013). En las últimas décadas, el desarrollo tecnológico ha permitido un mejor conocimiento de la microbiota intestinal y sus relaciones con el huésped.

La presencia de cambios cuantitativos y cualitativos en la composición de la microbiota intestinal que inducen un desequilibrio entre bacterias nocivas y protectoras, se denomina disbiosis (Chu, y otros, 2016). En la CU activa, las alteraciones de la microbiota intestinal incluyen la disminución de la diversidad, su menor estabilidad y la sobreexpresión de ciertas especies. La reducción de la diversidad está condicionada por la pérdida de especies bacterianas anaerobias como Bacteroides, Eubacterias o Lactobacillus y de varias bacterias comensales (Firmicutes y Bacteriodetes) (Ott, y otros, 2004) (Franck, y otros, 2007). Por otra parte, existe una inestabilidad temporal de las taxa dominantes. Así, en muestras fecales recogidas secuencialmente en pacientes en remisión estable, sólo un tercio de los taxa dominantes se detectan de forma persistente, con bajos índices de similaridad entre muestras de un mismo individuo con respecto a controles sanos (80%) (Martínez, y otros, 2008).

TABLA 4

Factores ambientales relacionados con la EII clasificados según grados de evidencia (GRADE) (Gomollón, Hinojosa, & Gassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019)

Factores ambientales	CU	EC	Calidad de la evidencia
Lactancia materna	Factor protector		Alta
Tabaquismo			Alta
Fumador	Factor protector	Factor de riesgo	
Ex-fumador	Factor de riesgo	Factor de riesgo	
Hormonas			
Menopausia	Factor de riesgo	Factor de riesgo	Baja
Anticonceptivos orales	Factor de riesgo	-	Moderada
Apendicectomía	Factor protector	-	Moderada
Veranos cálidos	Factor protector	-	Baja
Higiene			
Medio urbano	Factor de riesgo		Moderada
Convivir misma habitación	Factor protector		Muy baja
Infección <i>Helicobacter Pylori</i>	Factor protector		Moderada
Gastroenteritis aguda	Factor de riesgo		Muy baja
AINEs	Factor de riesgo		Muy baja
Vitamina D		Factor protector	Muy baja
Antibióticos en la infancia			
0-1 años	Factor de riesgo		Muy baja
6-15 años	Factor de riesgo		Baja
Contaminación	Factor de riesgo		Muy baja
Vivir en latitudes al sur	Factor protector		Muy baja
Actividad física	Factor protector		Muy baja
Beber agua no mineral		Factor protector	Muy baja

En cuanto a las modificaciones específicas de la microbiota observadas en CU, se ha observado un aumento de subespecies de *Desulfovibrio* (Rowan, y otros, 2010), *Fusobacterium varium* (Fiorino & Danese, 2014) y *Escherichia Coli* (Elliot, y otros, 2013).

Por el contrario, se ha descrito un descenso de las bacterias con propiedades antiinflamatorias como *Faecalibacterium prausnitzii* (Sokol, y otros, 2009), *Roseburia Hominis* (Machiels, y otros,

2014) y *Akkermansia muciniphila* (Lopez-Siles, y otros, 2018).

En la EC, estudios de composición de la microbiota en pacientes que requirieron cirugía, muestran una disminución ostensible de la diversidad (50%) con respecto a individuos sin inflamación (Ott, y otros, 2004). El perfil de microbiota característico de la EC se caracteriza por el aumento de Enterobacterias, Pasteurellaceas, Veillonellaceas y Fusobacterias y una disminución de

• CAPÍTULO I •

Introducción

Erysipelotrichales, Bacterioidales y Clostridiales (Manichanh, y otros, 2006).

De forma más específica, se observa un descenso de Bacteroides, Eubacterium y Lactobacillus, así como de Firmicutes (Wils, y otros, 2014). Como en la CU, hay un descenso de Faecalibacterium prausnitzii y Roseburia, acompañado por un incremento de E.coli adherente-invasiva y Ruminococcus gnavus.

Las alteraciones de la composición, diversidad y estabilidad de la microbiota pueden generar a su vez disfunciones de la barrera epitelial intestinal mediante la degradación de mucinas.

Además, la disbiosis se observa también en pacientes con EC en remisión, e incluso en familiares sanos de pacientes (Joosens, y otros, 2011). Ello confiere a las aproximaciones terapéuticas encaminadas a la modulación de la microbiota (antibióticos, prebióticos, probióticos y trasplante fecal), un atractivo especial como opciones futuras de tratamiento.

2003). En la **tabla 5** se reseñan sucintamente las disfunciones observadas en cada uno de los componentes del sistema inmune innato en la EII (Choy, Visvanathan, & De Cruz, 2017).

1.1.3.4. SISTEMA INMUNE

Se han descrito diversas alteraciones fisiopatológicas en el sistema inmune de pacientes con EII, las cuales afectan tanto a la inmunidad innata como la adaptativa (De Souza, Ethiopatogenesis of inflammatory bowel disease: today and tomorrow, 2017).

El sistema inmune innato comprende una variedad de mecanismos intrínsecos de defensa no específicos y que no confieren inmunidad a largo plazo. Incorpora barreras anatómicas y moleculares, además de diferentes estirpes celulares (células epiteliales intestinales, neutrófilos, células dendríticas, macrófagos y células linfoides innatas). Su función de primera línea defensiva frente a microorganismos patógenos se complementa con la activación de la respuesta inmune adaptativa (Medzhitov,

TABLA 5

Alteraciones fisiopatológicas en los distintos componentes del sistema inmune innato en la EII

Componente del sistema inmune innato	Disfunción en la EII	Consecuencia funcional
Mucina y péptidos antimicrobianos (Van der Sluis, y otros, 2006) (Wehkamp, y otros, 2005)	Alteraciones cuantitativas y cualitativas de la mucina	Barrera inefectiva frente a microorganismos entéricos
	Descenso marcado de defensinas 5 y 6	Barrera antimicrobiana funcionalmente alterada
Células epiteliales intestinales (Mc Guckin, Eri, Simms, Florin, & Radford-Smith, 2009)	Disrupción uniones intercelulares estrechas entre células epiteliales continuas	Disfunción barrera epitelial
	Descenso de la secreción de IgA	Paso de bacterias comensales a la lámina propia y circulación portal
Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (Brazil, Louis, & Parkos, 2013)	Liberación incontrolada de moléculas inflamatorias y citotóxicas	Disfunción de la barrera epitelial
		Daño proteolítico y oxidativo tisular
Macrófagos y células dendríticas (Smith, y otros, 2011) (Rimoldi, y otros, 2005)	Aumento del número de subpoblaciones de macrófagos CD14+ y células dendríticas	Perpetuación de daño inflamatorio crónico
Células linfoides innatas (Bernink, y otros, 2013)	Aumento del número y actividad de linfocitos natural killer y células T invariantes asociadas a mucosas	Incremento de IL-22, IL-17 e interferon gamma
		Perpetuación respuesta inflamatoria crónica

La respuesta inmune adaptativa confiere al huésped una protección más eficaz y duradera. En la EII pueden verse afectados distintos componentes de la inmunidad adaptativa.

Entre ellos destacan: la activación de linfocitos T, la caracterización de subpoblaciones linfocitarias, las alteraciones en la respuesta inmune humoral, la migración e infiltración leucocitaria y, por último, las moléculas efectoras del daño tisular. En la **tabla 6** recogemos de forma esquemática algunas de las alteraciones de estos mecanismos.

TABLA 6

Alteraciones fisiopatológicas en los distintos componentes del sistema inmune adaptativo en la EII

Componente del sistema inmune adaptativo	Alteraciones descritas en la EII
Activación de linfocitos T (Ira, y otros, 1999)	Interrupción de la apoptosis de linfocitos T activados en la mucosa intestinal
Caracterización de subpoblaciones linfocitarias (Abraham & Cho, 2009) (Gerlach, y otros, 2014) (Fontenot, Gavin, & Rudensky, 2003)	Incremento de IL-23 e IL-17 y linfocitos Th17 activados en mucosa colónica y sangre periférica Aumento de linfocitos Th9 en mucosa de colon en CU Depleción de células T reguladoras (T CD4+ CD25hi) en sangre periférica y redistribución ineficaz a la mucosa inflamada
Alteraciones de la respuesta inmune humoral (De Souza & Focchi, Immunopathogenesis of IBD: current state of the art, 2016)	Alteración en la producción de subclases de Igs Generación de AutoAc frente a tropomiosina, citoplasma de neutrófilos y varios antígenos microbianos
Migración e infiltración leucocitaria (Panes & Granger, 1998)	Disregulación de las señales moleculares que coordinan la adhesión y trans migración leucocitarias
Efectores de daño tisular (Menchén, y otros, 2004)	Incremento de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-23 e IFN γ . Incremento de expresión y actividad de la sintasa de óxido nítrico en CU

1.1.4. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Al no existir características patognomónicas de la EII, el diagnóstico se basa en la integración de los hallazgos provenientes de la clínica y la anamnesis, los biomarcadores serológicos, la endoscopia / métodos de imagen y la histología. La evolución temporal del cuadro clínico también es de ayuda para establecer un diagnóstico diferencial con otras entidades que comparten a veces presentaciones indistinguibles de la EII.

1.1.4.1. SÍNTOMAS

La clínica de la EC es proteiforme y cambiante en el tiempo. Ello es el resultado de las múltiples localizaciones y variados fenotipos que pueden combinarse y evolucionar con el tiempo.

La diarrea crónica (80%) es el síntoma más frecuente. Le siguen la presencia de dolor abdominal (70%), la pérdida ponderal (50%) y la fiebre de bajo grado (salvo presencia de complicaciones). La rectorragia, aunque menos frecuente que en la CU, no es excepcional (localizaciones colónica e ileocolónica). Un tercio de los pacientes presenta lesiones anorrectales (en el 4-10% de casos puede ser la manifestación inicial de la enfermedad). Un síntoma altamente prevalente y cada vez más identificado es la fatiga (hasta el 48% de pacientes en remisión la presentan) (Gomollón, y otros, 2017) (Forbes, 2003).

Por último, destacar la expresión de múltiples manifestaciones extraintestinales (musculoesqueléticas, oculares, hepatobiliares y cutáneas, entre otras). En ocasiones, estas manifestaciones extraintestinales pueden complicar la historia natural de la EII y protagonizar una escalada terapéutica (Harbord, y otros, 2016).

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

En la CU las lesiones están confinadas al recto y colon. Por ello, la diarrea sanguinolenta va a ser el síntoma más frecuente (94%). El síndrome rectal, caracterizado por urgencia, tenesmo y la emisión de esputos rectales es frecuente, traduciendo la pérdida de distensibilidad y funcionalidad del recto por el proceso inflamatorio. En contraposición a la EC, el dolor abdominal no va a ser un síntoma tan frecuente en estos pacientes.

El escenario de colitis aguda grave o megacolon tóxico se caracteriza por la presencia de signos de toxicidad sistémica asociados a manifestaciones clínicas graves de la CU (Magro, y otros, 2017) (Jewel, 2003).

En la **tabla 7** se muestran las manifestaciones clínicas diferenciales entre CU y EC atendiendo a su presencia y mayor o menor frecuencia de presentación.

Finalmente, uno de los principales problemas a los que se enfrenta el sistema sanitario en relación a la EII (sobre todo la EC), es la demora diagnóstica. La CU suele presentar un retardo menor, por su presentación clínica menos variada (Gower-Rousseau, y otros, 2013).

TABLA 7

Características clínicas diferenciales entre EC y CU (Gomollón, Hinojosa, & Cassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019)

Manifestación clínica	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Dolor abdominal	Frecuente, de mayor entidad	Leve
Diarrea	Moderada	Frecuente, profusa
Sangrado rectal	Raro	Frecuente
Productos patológicos en heces	Raro	Frecuente
Masa abdominal	Sí	No
Pérdida ponderal	Frecuente	Rara
Síntomas sistémicos	Sí	No (excepto brotes graves)
Afectación perianal	Frecuente	No
Afectación de intestino delgado	Sí	No (salvo en ileitis por reflujo)
Afectación tracto gastrointestinal superior	Sí	No

En la **tabla 8** se muestran los síntomas que aisladamente o en combinación deberían hacer sospechar la presencia de la EC (Danese, y otros, 2015).

TABLA 8

Síntomas de alerta para evitar retardo diagnóstico en EC (Gomollón, Hinojosa, & Gassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019)

Síntomas de alerta útiles para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn

Antecedente familiar de I° grado de EII bien documentado
Pérdida ponderal $\geq 5\%$ del peso habitual en los últimos 3 meses
Semiología de enfermedad perianal refractaria (fístulas, absceso, ulceraciones anales)
Diarrea nocturna
Dolor abdominal de > 3 meses de evolución
Dolor abdominal posprandial de tipo cólico, sobre todo en relación a ingesta de dieta rica en residuos
Fiebre de bajo grado no explicada o de origen desconocido

1.1.4.2. BIOMARCADORES EN LA EII

La activación de las células del sistema inmune en la lámina propia de la mucosa intestinal que tiene lugar en la EII, estimula la producción de citoquinas proinflamatorias. Estas moléculas efectoras inducen la síntesis de proteínas y reactantes de fase aguda que van a reflejar la inflamación intercurrente (Gisbert, González-Lama, & Mate, 2007).

En la **tabla 9** resumimos las características y aplicación de los principales biomarcadores empleados por los clínicos para el diagnóstico de la EII.

TABLA 9

Biomarcadores en la EII y su aplicación en distintos escenarios

Biomarcador	Características	Diagnóstico	Correlación con la actividad de la EII	Predicción de recidiva	Monitorización respuesta a tratamiento
Proteína Creactiva (Vermeire, Van Assche, & Rutgeerts, C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease, 2004) (Solem, y otros, 2005) (Florin, Paterson, Fowler, & Radford-Smith, 2006)	Síntesis hepática Vida media 19 h Determinación fácil y barata	Sensibilidad y especificidad >80% Mayor precisión en la EC Inespecificidad y bajos valores predictivos	EC: buena correlación con CDAl y cambios en grado de actividad. Falsos negativos en enfermedad ileal, resección previa y patrón estenosante CU: Papel limitado, sólo detecta enfermedad activa y extensa	No demostración contundente de su rentabilidad en la predicción	PCR>45 mg/L tras esteroides /anticalcineurínicos predice colectomía PCR>5-10 mg/L puede predecir mejor respuesta a tratamiento biológico
Velocidad sedimentación globular (Thomas, Westengard, Hay, & Bull, 1993)	Vida media prolongada Valores similares en EC y CU Determinación fácil y barata	Utilidad limitada Escasa ayuda	Refleja mal los cambios en la actividad EC: Mejor correlación en localización colónica Artefactuada por tiopurinas, anemia y VCM	Resultados contradictorios	No utilidad en monitorización
Calprotectina fecal (D'Haens, y otros, 2012) (Louis, y otros, 2002) (Benitez, y otros, 2013) (Roseth, Aadland, & Grzyb, 2004)	60% proteínas citosólicas de PMN 50-100 mcg/g (valores normales) ELISA (estable 1 semana)	Superior a PCR o VSG Alto VPN S:89% E:93%	Buena correlación con endoscopia (coeficiente correlación 0,7) e histología Superior a PCR Discrimina inflamación colónica e ileal	S:90% y E: 83% en predicción de recidiva Riesgo de recidiva x 2-14 veces superior en caso de CF elevada PCR <250 mcg/g + PCR <5 mg/L indica cicatrización mucosa	La normalización de calprotectina <100 mcg/g predice curación mucosa

1.1.4.3. ENDOSCOPIA E HISTOPATOLOGÍA

La ileocolonoscopia con toma de biopsias constituye la herramienta diagnóstica de primera elección para el diagnóstico de EII (Tharian, George, & Navaneethan, 2016). En la CU, la colonoscopia permite evaluar la presencia y magnitud de las lesiones y documentar su extensión. Los cambios endoscópicos típicos se inician desde las proximidades del margen anal y se extienden proximalmente en una longitud variable, de forma continua, circunferencial y simétrica. La distinción de la mucosa enferma y sana suele ser abrupta, la indemnidad rectal es muy rara (salvo en niños) y en algunas

ocasiones se observa afectación del área periapendicular e ileitis por reflujo (asociada a pancolitis).

La intensidad de las lesiones puede ser leve (distorsión del reflejo luminoso, eritema o granularidad), moderada (edema y microulceraciones difusas) o grave (ulceraciones, exudados y sangrado espontáneo) (Annese, y otros, 2013) (Manes, y otros, 2008).

En cambio, la EC se caracteriza por la distribución parcheada de las lesiones, con mucosa de aspecto sano interpuesta. Las ulceraciones suelen ser longitudinales y asociarse a un patrón en empedrado.

• CAPÍTULO I •

Introducción

Pueden aparecer estenosis y fístulas. El examen del área perianal es obligado así como la realización de ileoscopia al diagnóstico (Zwas, Bohheim, Berken, & Gray, 1994) (Tharian, George, & Navaneethan, 2016).

En la **tabla 10** se recogen las características endoscópicas que ayudan en el diagnóstico diferencial entre ambas entidades (Rameschshanker & Arebi, 2012).

TABLA 10

Características endoscópicas diferenciales entre EC y CU (Gomollón, Hinojosa, & Gassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019)

Hallazgo endoscópico	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Patrón de afectación	Discontinuo	Continuo
Patrón inflamatorio en el segmento afecto	Asimétrico, discontinuo	Simétrico, continuo
Implicación rectal	20%	Casi siempre
Friabilidad	Escasa	Importante
Empedrado	Sí	No
Úlceras lineales/Fisuras	Sí	No
Estenosis	Frecuentes	Ocasionales
Pseudopólipos	Sí	Sí
Puentes mucosos	Sí	Sí
Fístulas	Sí	No
Acortamiento luminal	Sí	Sí
Haustración	Pérdida	Pérdida

Para cerrar el apartado de técnicas endoscópicas, en algunos supuestos infrecuentes donde hay una alta sospecha de EC con implicación de tracto digestivo superior o intestino delgado proximal y pruebas de imagen y endoscópicas normales o no concluyentes, es preciso recurrir a técnicas endoscópicas como la endoscopia digestiva alta, la enteroscopia de doble balón o la capsuloendoscopia (Lujan-Sanchis, y otros, 2016) (Schulz, y otros, 2014).

En cuanto a la histopatología, a nivel macroscópico ambas entidades presentan las siguientes características diferenciales (Magro, y otros, 2013) (**tabla 11**):

TABLA II

Características patológicas macroscópicas en CU y EC (Gomollón, Hinojosa, & Gassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019)

Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Implicación mayoritaria de íleon terminal y colon proximal	Implicación de recto y extensión variable de colon
Serosa congestiva con adherencias fibrosas a otras asas/órganos	Puede haber congestión lisa de la serosa
Envoltura de grasa mesentérica ("wrapping")	Acortamiento colónico
Lesiones mucosas discontinuas	Desaparición de la haustración
Úlceras fisurantes, fístulas y estenosis	Afectación continua
Pólipos inflamatorios	Estenosis fibróticas
Afectación anal, perianal y compromiso tracto gastrointestinal superior	Variantes atípicas (afectación periapendicular; ileitis de reflujo, recto preservado en niños)

A nivel microscópico hay una serie de hallazgos que orientan al diagnóstico de CU (Langner, Magro, Ensari, Mantzaris, & Villanacci, 2014) : distorsión de la arquitectura de las criptas, infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario transmucoso con plasmocitosis basal, criptitis y microabscesos crípticos y daño epitelial (disminución de la capacidad mucosecretora y metaplasia de células de Paneth).

En la EC, lo más característico es el infiltrado linfoplasmocitario transmural con la participación de folículos y agregados linfoides (Feakins, 2013). Otras alteraciones son la criptitis focal sin pérdida de la mucosecreción asociada y la presencia de granulomas epitelioides que pueden observarse en áreas sanas o inflamadas.

En el 10-20% de las situaciones (colitis agudas graves o muy graves) no es posible realizar un diagnóstico concreto de CU o EC en la pieza de colectomía, empleándose el término de colitis indeterminada. La mayoría de estos pacientes acaban siendo catalogados en la evolución

como CU (James, y otros, 2014). Según la clasificación de Montreal, el término colitis inclasificable se reserva a aquellos casos donde tras el análisis de la clínica y la endoscopia con toma de biopsias y habiéndose descartado infecciones, no puede llegarse a un diagnóstico diferencial entre CU y EC.

1.1.4.4. TÉCNICAS DE IMAGEN

Los estudios baritados han pasado a ocupar un papel marginal dentro de la estrategia diagnóstica de la EII. Éstos, a pesar de proporcionar información sobre la situación de la mucosa, no ofrecen datos de la implicación extramural y tienen el inconveniente añadido de la radiación ionizante.

La radiología simple queda restringida al enfoque del paciente en asistencia urgente y el despistaje de complicaciones (Panés, y otros, 2013). Los métodos seccionales de imagen (ecografía, resonancia magnética y tomografía computarizada) son el complemento ideal a la endoscopia en la

EC, pues van a permitir la obtención de información sobre las distintas capas de la pared y estructuras extraluminales.

En el caso de la CU ayudan a diagnosticar posibles complicaciones o delimitar extensión en caso de no poder realizarse colonoscopia. La ecografía tiene la dificultad de la dependencia del observador y no tiene tanta difusión como las otras técnicas seccionales.

El último consenso de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) sobre diagnóstico y tratamiento de la EC sitúa a las técnicas de imagen seccionales como elementos complementarios a la endoscopia en el diagnóstico y delimitación de la topografía de la EC (Gomollón, y otros, 2017) (Magro, y otros, 2017).

Por último, un apartado con un especial abordaje es el estudio de la enfermedad perianal en la EC. En esta situación la resonancia pélvica es considerada por la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) como el método de imagen de elección, siendo la ecografía endoanal una buena alternativa si no existe estenosis rectal asociada (Gionchetti, y otros, 2017) (Gallego & Echarri, 2018).

1.1.4.5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La EII carece de hallazgos patognomónicos. Ello supone que en el proceso diagnóstico han de integrarse datos clínicos, de laboratorio, endoscópicos, histológicos y de imagen. Los criterios de Lennard-Jones (Lennard-Jones, 1989) o más recientemente, los consensuados en los documentos auspiciados por la ECCO, (Gomollón, y otros, 2017) (Magro, y otros, 2017) son los que gozan de más consenso entre los clínicos.

En la **tabla 12** se muestran los criterios clásicos de Lennard-Jones.

TABLA 12

Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para CU y EC (Lennard-Jones, 1989)

Criterios diagnósticos	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Clínicos	Dolor abdominal crónico, diarrea, pérdida de peso, masa abdominal, fiebre o febrícula, enfermedad perianal, fistulas, manifestaciones extraintestinales	Rectorragia, diarrea crónica, dolor abdominal, manifestaciones extraintestinales
Radiológicos	Úlceras aftoides, lineales, úlceras longitudinales, pólipos inflamatorios, edema de las válvulas conniventes. Estenosis, dilatación, fistulas, asimetría de las lesiones.	Mucosa granular; úlceras espiculares, pseudopólipos, estrechamiento de la luz, acortamiento del colon, pérdida de haustración
Endoscópicos	Colon: aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado, estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos; lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable con recto mayoritariamente preservado Ileon: aftas, úlceras, estenosis	Colon: Mucosa eritematosa, granular; edematosa y/o friable, exudado o ulceraciones, hemorragia al roce o espontánea. Pólipos y pseudopólipos. Afectación de mucosa continua. Lesión constante del recto
Anatomopatológicos	Mayores: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides sin centro germinal Menores: inflamación de carácter discontinuo Inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación crónica, fisuras	Menores: infiltrado inflamatorio crónico, aumento de la vascularización de la mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfóide
Enfermedad definida	Granulomas y otro criterio o ausencia de granulomas y tres criterios	Dos criterios
Enfermedad probable	Dos criterios en ausencia de granulomas	

1.1.5. CLASIFICACIÓN DE LA EII

Actualmente, la clasificación de Montreal preconizada por la Organización Mundial de Gastroenterología en 2005, es la más utilizada por los clínicos (Silverberg, y otros, 2005). En ella, se integran diferentes aspectos anatomoclínicos (extensión, severidad clínica, edad al diagnóstico, comportamiento predominante) homogeneizando los diferentes subgrupos de pacientes. La pretensión de la clasificación de Montreal es ayudar en la predicción del posible pronóstico del paciente y en la elección de la estrategia terapéutica. En las **tablas 13 y 14** se recogen la clasificación de Montreal en CU y EC, respectivamente.

• CAPÍTULO I •

Introducción

TABLA 13

*Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa
(Satsangi, Silverberg, Vermeire, & Colombel, 2006)*

E = Extensión	Distribución de las lesiones	S= Gravedad	Distribución de las lesiones
E1	Proctitis (afección limitada al recto): el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea.	S0	Colitis leve: ausencia de síntomas (remisión clínica)
E2	Colitis izquierda (distal): afección limitada al colon izquierdo. El límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico.	S1	Colitis leve: ≤ 4 deposiciones (± sangre), no síntomas sistémicos, marcadores de inflamación normales
E3	Colitis extensa (pancolitis): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.	S2	Colitis moderada: > 4 deposiciones (sangre), síntomas mínimos de inflamación sistémica
		S3	Colitis grave: seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular; a menudo con signos de afectación sistémica grave

TABLA 14

*Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn
(Satsangi, Silverberg, Vermeire, & Colombel, 2006)*

A: Edad al diagnóstico	L: Localización	B: Comportamiento
A1 ≤ 16 años	L1 Ileal	B1 Inflamatorio
A2 17 - 40 años	L2 Colónica	B2 Estenosante
A3 > 40 años	L3 Ileocolónica	B3 Fistulizante
	L4 Tracto digestivo superior (se añade a cualquiera de las anteriores si está presente)	Se añade "p" a cualquiera de las anteriores si existe participación perianal

1.1.6. HISTORIA NATURAL DE LA EII

Como se ha referido previamente, la EII es una enfermedad crónica e invalidante que afecta mayoritariamente a adultos jóvenes durante toda la vida. Además de impactar sobre la calidad de vida y la productividad laboral, en el caso de la CU se asocia también a un incremento del riesgo de

cáncer colorrectal (CCR) (Cosnes, Gower-Rousseau, Seksik, & Cortot, 2011).

Por ello, el conocimiento minucioso de la historia natural va a posibilitar un mejor entendimiento de la evolución, la evaluación del impacto de las distintas estrategias de tratamiento, la identificación de predictores de

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

enfermedad invalidante y la estimación de los recursos sociosanitarios necesarios para enfrentar el problema (Bernstein, Ng, Lakatos, Moum, & Loftus, 2013).

Por último, va a permitir ofrecer a los pacientes información más fiable para facilitar la toma de decisiones compartidas. Los resultados de una reciente revisión sistemática de estudios de cohortes poblacionales en pacientes con CU ponen de manifiesto algunos aspectos clave en su historia natural (Fumery, y otros, 2018):

- La colitis izquierda es la localización mayoritaria de la enfermedad.
- La progresión en la extensión de la localización de la enfermedad es un fenómeno que se observa en el 10-30% de pacientes.
- La mayoría de los pacientes presenta un curso de la enfermedad leve-moderado, presentando una mayor actividad al diagnóstico y posteriormente períodos de remisión que alternan con otros de actividad leve.
- Entre un 10-15% de los pacientes con CU experimentan un curso agresivo y el riesgo acumulado de recidiva clínica es del 70-80% a los 10 años.
- Casi el 50% de pacientes requieren hospitalización relacionada con la CU y el riesgo de rehospitalización a los 5 años es de aproximadamente un 50%.
- El riesgo acumulado de colectomía a los 5 y 10 años es del 10% y 15% respectivamente. La consecución de curación mucosa se asocia a un menor riesgo de colectomía.
- Aproximadamente el 50% de pacientes recibe corticoides como tratamiento, si bien esta proporción disminuye a lo largo del tiempo. Ello coincide con el aumento del uso de inmunomoduladores y de agentes biológicos.
- La CU no se asocia a un incremento del

riesgo de mortalidad, pero sí a una alta morbilidad y discapacidad laboral que es comparable a la EC.

La EC, sin embargo, es una entidad más heterogénea en su presentación clínica (distintas localizaciones y fenotipos de comportamiento). Los estudios de cohortes prospectivas muestran la evolución de la enfermedad a lo largo de décadas (Peyrin-Biroulet, Loftus, Colombel, & Sandborn, 2010) (Freeman, 2014):

- Un 40-50% de pacientes presenta afectación ileocolónica en su debut, un 30% a nivel ileal aislado y un 20-30% a nivel colónico.
- La modificación de la localización de la enfermedad es un hecho que afecta al 10-15% de los pacientes en los 10 años posteriores al diagnóstico (de ileal o colónica a ileocolónica).
- La mayoría de pacientes tiene un comportamiento inflamatorio al diagnóstico (90%). En los 5 años siguientes, el fenotipo se tornará estenosante o penetrante en unos porcentajes de 29-35% y 18-27%, respectivamente.
- En los primeros 10 años de evolución de la EC, algo más de la mitad de los pacientes desarrollarán complicaciones estenosantes o fistulizantes. La recurrencia postquirúrgica posterior suele seguir el mismo patrón que ocasionó la cirugía previa.
- La edad al diagnóstico influye en la presentación clínica. Cuando ésta es por debajo de 16 años se asocia a afectación de tracto digestivo superior, y por otra parte, la presentación tardía (>60 años) se relaciona con la localización colónica.
- La variabilidad en cuanto al curso clínico de la EC también es importante. Así, un 40% de los pacientes exhibe una mayor actividad inflamatoria durante el primer año de evolución, descendiendo la misma en los años siguientes. Un

• CAPÍTULO I •

Introducción

tercio de los pacientes presentará una actividad crónica fluctuante durante su historia natural. Un 20% exhibirá una actividad crónica continua a pesar de tratamiento. Por último, en un minoritario 5% de pacientes, la actividad irá aumentando de forma progresiva tras un curso benigno en los primeros años desde el diagnóstico.

- Los pacientes que alcanzan la remisión clínica en el primer año tienen casi un 80% de probabilidades de mantenerla en años posteriores, frente al 30% cuando sólo se alcanza una respuesta parcial. A su vez, la probabilidad acumulada de intervención quirúrgica y complicaciones en los 10 primeros años de evolución es elevada (sobre todo en los 5 primeros años).

1.1.7. EVALUACIÓN DE LA SEVERIDAD: ÍNDICES DE ACTIVIDAD, CALIDAD DE VIDA Y DISCAPACIDAD

Una vez realizado el diagnóstico, la evaluación adecuada de la actividad de la EII es de capital importancia no sólo para la elección del tratamiento más adecuado, sino para delimitar la respuesta al mismo. De forma general, podemos recurrir a dos tipos de medidas o herramientas:

- **Objetivas** (biológicas, endoscópicas, radiológicas o histológicas): su expresión puede ser individual o combinada (conformando los índices de actividad). Estos índices generan objetivos específicos de tratamientos y estrategias terapéuticas (“treat to target”). Dado el daño acumulativo intestinal que sufren los pacientes con EII, está también en proceso de validación un índice de discapacidad.
- **Subjetivas**: basadas en la percepción del estado de salud y beneficios del tratamiento por parte del propio paciente. Recientemente, el acrónimo PROs (Patient Reported Outcomes) ha ido ganando aceptación empleándose como un criterio de valoración más

en los últimos ensayos pivotaes. Los PROs incorporan la medida de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la adhesión y satisfacción con el tratamiento y el estado de salud autopercebido (Peyrin-Biroulet, y otros, 2015).

1.1.7.1. ÍNDICES DE ACTIVIDAD CLÍNICOS EN LA COLITIS ULCEROSA

A pesar de la vigencia y difusión de los criterios originales de severidad descritos por Truelove y Witts (Truelove & Witts, 1955), actualmente hay índices que se utilizan más frecuentemente en la clínica y en los distintos estudios.

Entre ellos destacamos el Simple Clinical Colitis Activity Score (SCCAI) o índice de Walmsley (Walmsley, Ayres, Pounder, & Allan, 1998) y el Mayo Score parcial (Schroeder, Tremaine, & Ilstrup, 1987). En el contexto del brote grave también son utilizados el índice de Lichtiger (sólo incluye datos clínicos) (Lichtiger, 1990) y el de Seo (parámetros clínicos y biológicos) (Seo, y otros, 1992).

El SCCAI sólo emplea parámetros clínicos y discrimina bien entre actividad y remisión. Incluye la valoración de 8 ítems clínicos entre los que se encuentran la urgencia y nocturnidad de las deposiciones. La puntuación oscila entre 0-19 considerándose remisión ≤ 2 puntos.

El Mayo score parcial (la versión completa incluye un apartado endoscópico) presenta un rango de 0-9 puntos (ANEXO 1). Presenta como diferencia con respecto al SCCAI la necesidad de una evaluación global del médico responsable.

1.1.7.2. ÍNDICES DE ACTIVIDAD CLÍNICOS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

La valoración de la actividad clínica en la EC se torna más compleja que en la

CU por la variabilidad fenotípica y de localizaciones. Es por ello, que algunos índices clínicos como el Crohn's disease activity index (CDAI) (Best, Beckett, Singleton, & Kern, 1976), Harvey-Bradshaw (IHB) (Harvey & Bradshaw, 1980) o Van Hees (variables clínicas y de laboratorio) (Van Hees, van Elteren, van Lier, & van Tongeren, 1980) se emplean en fenotipo inflamatorio y afectación preferentemente luminal, mientras otros como el Perianal Disease Activity index (PDAI) (Irvine, 1995) o el índice de Present (Present, y otros, 1999) han sido creados para evaluar en exclusiva la enfermedad perianal.

El CDAI o índice de Best es el más usado en el contexto de ensayos clínicos, pero no en práctica clínica habitual. Ello es debido a que su cálculo es complejo, integrando una variable analítica (el hematocrito), el examen físico y una serie de variables clínicas registradas por el paciente en un diario de una semana (número de deposiciones líquidas, dolor abdominal y bienestar general). El rango de puntuación puede oscilar entre 0-600, siendo considerada la remisión por debajo de 150.

El IHB representa una aproximación más fácil de calcular, no necesita recopilación prospectiva de datos e incluye cinco variables clínicas (ANEXO 2). Una puntuación de IHB ≤ 4 indica remisión. Es el más utilizado para el seguimiento ambulatorio de pacientes con EC (Harvey & Bradshaw, 1980).

1.1.7.3. MEDICIÓN DE LA ACTIVIDAD MEDIANTE BIOMARCADORES SÉRICOS Y FECALES

Una herramienta fundamental en la valoración de la actividad inflamatoria de la EII son los biomarcadores. Ello se fundamenta en una menor invasividad y coste, posibilitando una monitorización más estrecha de los pacientes.

Dentro de ellos, destacamos como parámetros biológicos más fiables y con

mayor difusión en la práctica clínica a la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal (CF) (véase sección diagnóstico de la EII).

La PCR, de síntesis hepática y vida media inferior a un día, muestra una correlación adecuada con los índices clínicos de actividad de la EII. No obstante, hay un subgrupo de pacientes (10-15%) donde no se incrementa, a pesar de la presencia de datos objetivos de inflamación en pruebas endoscópicas o de imagen. El valor de la utilización de PCR en la predicción de un brote de actividad es inferior a su capacidad en la estimación de la presencia de actividad de la EII y la monitorización de la respuesta al tratamiento. Por último, precisar que valores superiores a 5 mg/L se asocian en diferentes estudios pivotales a una mayor respuesta al tratamiento biológico (Vermeire, Van Assche, & Rutgeerts, C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease, 2004) (Gisbert, González-Lama, & Mate, 2007).

La generalización en los últimos años del empleo de marcadores fecales, tiene su justificación en la comodidad para el paciente y su mayor especificidad sobre el origen intestinal de la inflamación (Foell, Wittkowski, & Roth, 2009). Ello puede evitar en determinadas situaciones la realización de procedimientos endoscópicos (D'Haens, y otros, 2012). La CF, proteína citosólica de los neutrófilos, es resistente a la proteólisis y estable a temperatura ambiente. Si bien la CF no se eleva en procesos extraintestinales, no es específica de la EII. En la **tabla 15** se enumeran situaciones distintas a la EII en las que CF puede elevarse y los escenarios de la enfermedad en los que su empleo ha demostrado utilidad (Lin, y otros, 2014).

TABLA 15

Causas de elevación de calprotectina fecal en ausencia de EII y escenarios de aplicación en EII (Gomollón, Hinojosa, & Gassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019)

Potenciales causas de elevación de calprotectina fecal en ausencia de EII	Aplicabilidad de calprotectina fecal en la EII
Infecciones gastrointestinales	Correlación adecuada con actividad endoscópica y/o radiológica (monitorización)
Neoplasias	Correlación adecuada con actividad histológica (monitorización)
Enfermedad celiaca	Evaluación de respuesta al tratamiento
Colitis microscópica	Cicatrización mucosa (<250 mcg/g)
Síndromes polipósicos	Prevención recurrencia postquirúrgica
Enterocolopatía por AINEs	Predicción de la recidiva clínica

La concepción inicial procedente de los primeros trabajos publicados acerca de la mayor precisión de CF en discriminar lesiones endoscópicas colónicas e ileocolónicas, no se ha confirmado en los últimos estudios con mejor diseño y tamaño muestral. En este sentido, se ha propuesto una concentración de CF <150 mcg/g como valor de corte de remisión endoscópica ileal (sensibilidad=85%; especificidad=81%) (Jensen, Kjeldsen, & Nathan, 2011).

1.1.7.4. ÍNDICES DE ACTIVIDAD ENDOSCÓPICOS

Ningún índice de actividad endoscópica disponible en la actualidad para CU ha sido validado de forma completa. Dentro de los existentes destacan el Mayo Endoscopic Subscore (MES) (Schroeder, Tremaine, & Ilstrup, 1987), Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) (Travis, y otros, 2012) y el Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity (UCCIS) (Samuel, y otros, 2013).

El MES es probablemente el más utilizado en práctica clínica y asigna una puntuación de 0 a 3 en virtud de la presencia de signos endoscópicos de normalidad (0), enfermedad leve (1), moderada (2) y severa (3). La curación mucosa se define con una puntuación ≤1. El UCEIS valora en tres o cuatro niveles: patrón vascular, sangrado, erosiones/úlceras.

El UCCIS incluye 6 variables entre las que se encuentran: patrón vascular, granularidad, ulceración, sangrado-friabilidad y valoración global de la severidad con una escala visual analógica.

En EC, son dos los índices más empleados: CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) (Mary & Modigliani, 1989) y su simplificación SES-CD (Simple Endoscopic Score Crohn's disease) (Daperno, y otros, 2004). El CDEIS es difícil de usar, requiere entrenamiento y consume tiempo. Ambos se basan en la evaluación y suma del grado de inflamación en íleon y en cuatro segmentos colónicos usando variables como la profundidad y extensión de las ulceraciones y la presencia de estenosis.

1.1.7.5. ÍNDICES DE ACTIVIDAD RADIOLÓGICOS

Las técnicas de imagen seccionales (entero-RMN y entero-TC) posibilitan una evaluación de la actividad inflamatoria en zonas no accesibles a la endoscopia. La clasificación de Chiorean (Chiorean, y otros, 2007) es el único índice de actividad radiológico diseñado para entero-TC.

Ésta, clasifica tanto el componente inflamatorio como el componente de fibrosis mediante la valoración de parámetros como el engrosamiento de la pared, el tipo de realce mucoso, la congestión de vasos mesentéricos y la presencia de adenopatías.

El MaRIA (Magnetic Resonance Index of Activity) ha demostrado una buena fiabilidad en la determinación de la actividad de la enfermedad y en la detección de lesiones ulcerosas. Se trata de una estimación cuantitativa de la actividad en cada segmento teniendo en cuenta el grosor de la pared y la presencia de edema, ulceraciones y complicaciones (Rimola, y otros, 2011) (Ordas, y otros, 2014).

1.1.7.6. CALIDAD DE VIDA Y DISCAPACIDAD

Dentro de los cuestionarios específicos de medición de la calidad de vida en EII, el IBDQ-32 (Guyatt, y otros, 1989) y el IBDQ-36 (Love, Irvine, & Fedorak, 1992) son los de mayor difusión. Son autoadministrados y se componen de 32 y 36 ítems subdivididos en 4 y 5 dimensiones respectivamente: síntomas intestinales, síntomas sistémicos, afectación funcional, función emocional y función social. El sistema de puntaje se basa en una escala Likert de 1 (peor) a 7 (mejor). En castellano están validadas dos versiones, IBDQ-32 (Masachs, Casellas, & Malagelada, 2007) y una versión corta de 9 ítems (IBDQ-9) (Alcalá, Casellas, Fontanet, Prieto, & Malagelada, 2014).

El IBD-ID (Inflammatory bowel disease disability index) o score de Lehmann, es el primer cuestionario diseñado para valorar la discapacidad en la EII (Peyrin-Biroulet, y otros, 2012). Fue validado inicialmente en población francesa y está en proceso de verificación en otros idiomas y culturas (Gower-Rousseau, y otros, 2017). Requiere de la presencia de un entrevistador. Comprende 14 preguntas agrupadas en cinco categorías: salud general, funciones corporales, estructuras corporales, actividades y participación y factores ambientales. La puntuación total puede oscilar entre 0-100, comprendiendo la discapacidad grave puntuaciones entre 50-100.

1.1.8. TRATAMIENTO DE LA EII

La elección del tratamiento para los pacientes con EII es un aspecto de gran complejidad para los clínicos. Ello se debe al elevado número de escenarios posibles, la variedad de tratamientos existentes y la distinta relación individualizada riesgo-beneficio de una determinada opción terapéutica. De forma general, el tratamiento pivota sobre tres ejes: medidas generales y de estilos de vida, tratamiento médico y tratamiento quirúrgico (Gomollón, y otros, 2017) (Magro, y otros, 2017).

1.1.8.1. MEDIDAS GENERALES

Incluyen el control de determinados hábitos tóxicos (tabaquismo, consumo excesivo de alcohol), del estilo de vida (alimentación equilibrada, mantenimiento de un peso y estatus nutricional adecuados) y por último, medidas encaminadas a lograr una mejor aceptación de la enfermedad y adhesión al seguimiento o al tratamiento (psicológicas, educación de enfermería...)

1.1.8.2 TRATAMIENTO MÉDICO

Por el momento no hay ningún tratamiento curativo para la EII, por lo que el objetivo terapéutico fundamental va a ser la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica.

No obstante, la búsqueda en la última década de hitos terapéuticos subrogados y asociados a un cambio en la historia natural de la EII, ha situado a la curación mucosa como un nuevo objetivo a alcanzar. La curación mucosa se ha relacionado con la disminución del número de recidivas, hospitalizaciones y cirugías. Ello es de especial importancia en la EC, donde el daño intestinal estructural acumulativo conlleva cirugías en una elevada proporción de pacientes.

Por último, un nuevo paradigma de tratamiento denominado “treat to

target”, plantea la consecución de determinados objetivos terapéuticos (clínicos, endoscópicos y radiológicos) en conjunción con una monitorización estrecha y continuos ajustes terapéuticos (Feuerstein, Nguyen, Kupfer, Falck-Ytter, & Singh, 2017).

No obstante, hasta el momento, no se ha demostrado de forma definitiva que estas nuevas aproximaciones terapéuticas hayan cambiado la historia natural de la EII.

En la elección de un tratamiento médico para un determinado paciente con EII concurren muchas variables (**tabla 16**). Se tiende por tanto, a individualizar las distintas terapias disponibles.

TABLA 16

Variables a considerar previa elección de un tratamiento médico en la EII (Gomollón, Hinojosa, & Cassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019)

Variables a considerar previa elección de un tratamiento médico en la EII

Edad
Localización y fenotipo de la enfermedad
Presencia de manifestaciones extraintestinales
Respuesta y tolerancia a otros tratamientos de la EII
Relación potencial beneficio obtenido/riesgo de efectos adversos
Comorbilidades del paciente

Desde un punto de vista general, se distinguen 5 grupos terapéuticos: aminosalicilatos, antibióticos, corticoides, inmunosupresores y terapias biológicas. En la **tabla 17** se resumen de forma sucinta las indicaciones de los principales tratamientos en CU y EC (Lichtenstein, y otros, 2018).

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

TABLA 17

*Indicaciones de las opciones terapéuticas médicas disponibles en la EII
(Lichtenstein, y otros, 2018)*

Grupo terapéutico	Fármacos	Indicación CU	Indicación EC
Aminosalicilatos	Mesalazina oral	Inducción/Mantenimiento CU extensa leve-moderada Inducción/Mantenimiento CU distal leve-moderada	-
	Mesalazina tópica	Asociación a mesalazina oral u otros grupos	Proctitis
	Sulfasalazina	Inducción/Mantenimiento CU extensa leve-moderada	Inducción EC leve colónica
Antibióticos	Metronidazol	Reservoritis	Complicaciones enfermedad perianal Prevención recurrencia postquirúrgica
	Ciprofloxacino		
Corticoides	Prednisona /Metilprednisolona	Inducción CU moderada-grave	Inducción EC moderada-grave
	Budesonida	CU leve-moderada distal (formulación tópica)	EC leve-moderada ileon terminal y colon derecho
	Beclometasona dipropionato	CU leve-moderada	-
Inmunosupresores	Tiopurínicos	Mantenimiento CU crónicamente activa, corticodependiente o corticorrefractaria	Mantenimiento EC crónicamente activa, corticodependiente o corticorrefractaria
	Azatioprina	Reservoritis refractaria	Enfermedad perianal
	6- Mercaptopurina	Tto combinado con biológicos	Prevención recurrencia postquirúrgica Tto combinado con biológicos
	Metotrexato	-	EC refractaria a tiopurínicos Intolerancia/contraindicación a tiopurínicos
	Ciclosporina	CU grave corticorrefractaria	-
Agentes frente al factor de necrosis tumoral alfa	Tacrolimus	CU grave corticorrefractaria	-
	Infliximab	Inducción/ Mantenimiento CU moderada-grave resistente a tratamiento convencional o con contraindicación al mismo	Inducción/ Mantenimiento EC moderada-grave resistente a tratamiento convencional o con contraindicación al mismo
	Adalimumab		
	Golimumab (sólo con indicación en CU)	CU activa grave corticorrefractaria	Enfermedad perianal moderada grave refractaria
		Corticodependencia	Complicaciones fistulizantes de la EC
		Reservoritis refractaria	Prevención recurrencia postquirúrgica en pacientes de alto riesgo o intolerantes a tiopurinas
Agentes anti-integrinas (anti $\alpha 4\beta 7$)		Manifestaciones extraintestinales	Manifestaciones extraintestinales
	Vedolizumab (anti $\alpha 4\beta 7$)	Inducción/ Mantenimiento CU moderada-grave resistente a tratamiento convencional y/o a agentes contra el factor de necrosis tumoral alfa	Inducción/ Mantenimiento EC moderada-grave resistente a tratamiento convencional y/o a agentes contra el factor de necrosis tumoral alfa
Agentes anti IL-12/23	Ustekinumab (anti IL12/23)	Inducción/ Mantenimiento CU moderada-grave resistente a tratamiento convencional y/o a agentes contra el factor de necrosis tumoral alfa	Inducción/ Mantenimiento EC moderada-grave resistente a tratamiento convencional y/o a agentes contra el factor de necrosis tumoral alfa
Inhibidores de Janus-quinasas	Tofacitinib (inhibidor JAK1 y JAK3)	Inducción/ Mantenimiento CU moderada-grave resistente a tratamiento convencional y/o agentes contra el factor de necrosis tumoral alfa	

1.1.8.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

A pesar del aumento de las opciones de tratamiento médico en las dos últimas décadas (especialmente la incorporación de diferentes opciones de tratamiento biológico), entre un 10-30% de los pacientes con CU serán sometidos a una intervención quirúrgica relacionada con la enfermedad.

De ellos, aproximadamente la mitad se intervendrá en los diez primeros años de evolución (Sokol, Seksik, & Cosnes, Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era, 2014). De forma general, se pueden diferenciar los ámbitos quirúrgicos urgente (10%) y electivo (90%).

Las indicaciones de cirugía urgente y electiva en la CU se reflejan en la **tabla 18**.

La elección de la técnica quirúrgica debe ser individualizada y consensuada con el paciente, tras explicar los pros y contras de cada una de ellas.

Las técnicas empleadas en la actualidad son la proctocolectomía restauradora con reservorio ileoanal, la proctocolectomía total con ileostomía y la colectomía con anastomosis ileorrectal (Baker, Lee, Jones, Brown, & Lobo, 2017).

TABLA 18

*Indicaciones de cirugía en la CU
(Gomollón, Hinojosa, & Gassull, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2019)*

Cirugía electiva

Fracaso tratamiento médico
Displasia, cáncer colorrectal, cancerofobia
Retraso del crecimiento en población pediátrica
Manifestaciones extraintestinales

Cirugía urgente

Brote de colitis grave sin respuesta a tratamiento
Megacolon tóxico
Hemorragia masiva
Perforación u obstrucción

En la EC, una revisión sistemática cifra la probabilidad de cirugía al año, tres y cinco años en 16,3%, 33,3% y 46,6% respectivamente (Frolkis, y otros, 2013). La mayor proporción de pacientes acaba interviniéndose cuando el tratamiento médico no es capaz de controlar la

enfermedad, si bien puede constituir la primera opción terapéutica de entrada en caso de estenosis fibrosa (ausencia de inflamación activa modificable).

Las indicaciones y técnicas quirúrgicas son más variadas que en la CU y

dependerán de la localización anatómica, del curso de la enfermedad, de las recurrencias y de las complicaciones específicas (fístulas, estenosis...) (Schlussel, Scott, & Alavi, 2016).

1.2. Vitamina D

1.2.1. ASPECTOS DE BIOLOGÍA EVOLUTIVA DE LA VITAMINA D

La exposición solar ha constituido siempre una fuente de energía para la cadena alimentaria. El fitoplancton marino ya convertía la energía solar en azúcares mediante fotosíntesis hace cientos de millones de años. Se ha observado que especies de fitoplancton que han permanecido inalteradas en el mar de los Sargazos durante más de 500 millones de años, exhiben altas concentraciones de ergosterol (precursor de la vitamina D₂).

Teniendo en cuenta que este tipo de organismos al exponerse a luz solar simulada, producen vitamina D₂, puede inferirse que probablemente la vitamina D es una de las hormonas más antiguas, con una existencia de al menos 500 millones de años. En este contexto, algunos autores postulan que la vitamina D (que suponía el 1% del peso seco total de estos organismos) tendría un papel protector de las macromoléculas más sensibles (proteínas, RNA y DNA) actuando como pantalla ultravioleta. De esta forma, la absorción eficiente del espectro de radiación ultravioleta por parte de ergosterol (280-320 nm), preservó del daño a las macromoléculas clave del interior celular (Holick, 1989).

La evolución de los organismos unicelulares hacia formas más complejas de vida, y por último, el desarrollo de los vertebrados, posibilitó que muchas especies abandonaran el océano y explotaran los recursos terrestres. Sin embargo, al aventurarse a tierra, estas especies se enfrentaron al problema de obtener el calcio requerido para mantener un esqueleto sano, en un medio más hostil que el océano.

Por razones aún no dilucidadas, fue la exposición solar sobre la piel de los primeros vertebrados la que posibilitó

• CAPÍTULO I •

Introducción

la producción de vitamina D, la cual aseguró una absorción eficiente del calcio dietético.

El impacto sobre la Tierra de un asteroide hace 65 millones de años, cambió radicalmente las condiciones del planeta e inició la extinción de los dinosaurios. La oscuridad global no sólo diezmó la vida vegetal sino que interfirió en la síntesis de vitamina D. Ésta había sido clave para el mantenimiento del poderoso esqueleto óseo de algunos dinosaurios, la estructura pélvica normal femenina o la adecuada formación de huevos, aspectos clave para las tareas reproductivas.

Los pequeños roedores escaparon de la depredación de los dinosaurios gracias a su vida nocturna. De esta forma desarrollaron un esqueleto que no requería de la participación de la vitamina D. Los roedores nocturnos sobrevivieron y fueron incrementando su tamaño. A medida que estos roedores se expusieron a la luz solar, comenzaron a producir vitamina D que finalmente volvió a ser clave para el desarrollo y mantenimiento del esqueleto de los mamíferos (Holick, Vitamin D: A millennium perspective, 2003).

Así, la vitamina D, ha evolucionado a lo largo de millones de años y juega un papel crucial en la evolución de los vertebrados no sólo para su metabolismo óseo sino también para su salud y bienestar global (Holick, Vitamin D: Evolutionary, Physiological and Health Perspectives, 2011).

1.2.2. ESTRUCTURA QUÍMICA Y METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La vitamina D es una prohormona perteneciente al grupo de los secoesteroides. De las 25 formas biológicas existentes, dos de ellas son las más relevantes en nutrición animal: D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol). Ambas formas de vitamina D son insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos. Además son liposolubles y termosensibles, resisten

bien el calor en forma cristalizada y se isomerizan cuando se encuentran en solución oleosa.

Si bien ambas moléculas exhiben una actividad y potencia biológica equivalentes, estructuralmente difieren en la cadena lateral unida al C17 (insaturada y metilada para D2, y saturada para D3) (Holick, Vitamin D deficiency, 2007) (Christakos, Dhawan, Verstuyf, Verlinden, & Carmeliet, 2016). La presencia de los dobles enlaces conjugados en su estructura química, va a permitir a estas moléculas experimentar cambios en su conformación tras ser expuestas a luz UV o el calor.

La síntesis de vitamina D se inicia con la oxidación de colesterol a 7-dehidrocolesterol (7-DHC) a nivel hepático. El 7-DHC se transporta a la piel y se almacena en las membranas celulares de los queratinocitos y fibroblastos epidérmicos. En la piel, el 7-DHC sufre la fotólisis por la radiación ultravioleta (280-320 nm) y se transforma en previtamina D.

Para alcanzar la actividad biológica, la vitamina D procedente de la producción dérmica o de la dieta es sometida a conversiones enzimáticas a nivel hepático y renal.

La vitamina D se transporta al hígado unida a la proteína transportadora de vitamina D (DBP), la cual presenta una alta analogía con la albúmina. Los metabolitos de vitamina D son fundamentalmente transportados por DBP (85-88%), y en menor parte por la albúmina (12-15%).

La vitamina D, unida a DBP, se transporta al hígado donde la enzima del citocromo P450 25-hidroxilasa (CYP2R1) añade un grupo hidroxilo al carbono 25 originando 25-hidroxivitamina D (25OHD o calcidiol) la forma circulante mayoritaria de vitamina D. A su vez, el calcidiol es la forma predominante de almacenamiento en hígado y tejido adiposo. CYP2R1 tiene la capacidad de hidroxilar a la vitamina D2 y D3 en la posición 25.

El metabolito inactivo 25OHD también circula en el torrente sanguíneo unido a DBP y debe ser nuevamente hidroxilado en el túbulo renal para presentar actividad hormonal. Esta segunda hidroxilación tiene lugar en posición 1α por la enzima mitocondrial 25-hidroxivitamina-D- 1α hidroxilasa (CYP27B1) originando calcitriol ($1\alpha,25-(OH)_2D$). El calcitriol es la forma hormonal activa mayoritaria, juega un papel esencial en la homeostasis mineral y también es responsable de la mayor parte de acciones biológicas de la vitamina D.

El riñón es el responsable principal de la síntesis de $1\alpha,25-(OH)_2D$ circulante. Por esta razón, los pacientes con enfermedad renal crónica exhiben una baja actividad enzimática de CYP27B1 renal y como consecuencia unos niveles de $1\alpha,25-(OH)_2D$ muy bajos. La enzima CYP27B1 es estimulada por la hormona paratiroidea (PTH) como parte de la homeostasis del calcio e inhibida por el factor de crecimiento fibroblástico como parte de la homeostasis del fósforo. Las mutaciones en el gen que codifica CYP27B1 producen el raquitismo tipo 1 vitamina D dependiente. La enzima renal perteneciente al citocromo P450, 24α -hidroxilasa (CYP24A1), hidroxila finalmente tanto a 25(OH)D y $1\alpha,25-(OH)_2D$, iniciando la degradación de estos metabolitos de vitamina D.

CYP24A1 es una enzima multicatalítica responsable de una vía de 5 etapas que inactiva $1\alpha,25-(OH)_2D$ a una forma biliar hidrosoluble, el ácido calcitroico. CYP24A1 también convierte 25(OH)D en un producto inactivo, $24,25(OH)_2D$.

Las mutaciones identificadas en el gen de CYP24A1 se han asociado a la hipercalcemia idiopática infantil. En los últimos años, varios estudios han revelado que la producción de $1\alpha,25(OH)_2D$ por la 1α -hidroxilasa no es exclusiva del tejido renal. Variadas estirpes celulares de distintos tejidos, incluidos macrófagos intestinales y el sistema inmune, poseen capacidad de síntesis. Este hecho hace que los niveles de 25(OH)D sean de capital

importancia para el metabolismo celular de muchos tejidos y no un mero sustrato de la 1α -hidroxilasa renal.

Como hemos reseñado antes, los diferentes metabolitos de vitamina D son en su mayor parte transportados por DBP y albúmina, aunque una pequeña fracción queda libre en la circulación.

De acuerdo a la hipótesis de la hormona libre, sólo la fracción hormonal no unida a estas proteínas sería capaz de entrar en la célula y ejercer los efectos biológicos intracelulares. Sin embargo, en la actualidad no está dilucidado si la 25OHD libre o por el contrario la unida a proteínas, son las fracciones responsables de la regulación de la densidad mineral ósea (Gil, Plaza-Díaz, & Mesa, 2018).

A diferencia de la estrecha regulación renal de la activación de vitamina D, se desconoce la manera en la que ésta se modula a nivel extrarrenal. Se postula que las vías que regulan la homeostasis del calcio podrían dominar en los estados de depleción, mientras que las vías no renales entrarían en acción una vez que los depósitos de vitamina D estuviesen repletos. Ello es de relevancia en el caso de las enfermedades inflamatorias crónicas, donde los tejidos inflamados y citocinas circulantes pueden promover la conversión extrarrenal de 25(OH)D a $1\alpha,25-(OH)_2D$.

Además, este proceso podría verse afectado por el impacto de la inflamación sobre los niveles de paratohormona (PTH). El metabolito activo de vitamina D ejecuta sus acciones potencialmente beneficiosas mediante el receptor de vitamina D (VDR), que funciona como un factor de transcripción, controlando la expresión génica y está presente en varios órganos, incluyendo el músculo esquelético, células inmunes y el intestino.

De esta forma, la vitamina D está implicada en una amplia variedad de procesos fisiológicos. La unión de $1,25(OH)_2D$ a VDR nuclear da lugar a la formación de un nuevo

• CAPÍTULO I •

Introducción

complejo, el cual, forma un heterodímero con el receptor retinoide X, que bien suprime o promueve la transcripción génica mediante su unión a elementos de respuesta de vitamina D (VDRE) y el reclutamiento de factores de transcripción y proteínas coregulatorias.

Así, datos experimentales recientes, muestran que la pérdida de expresión de VDR en macrófagos y granulocitos puede incrementar la expresión de citocinas proinflamatorias en la mucosa, enfatizando un papel de la señalización vitamina D/ VDR en el control de respuesta inmune en la mucosa de pacientes con determinadas enfermedades inflamatorias crónicas como la EII (Basit, 2013).

1.2.3. ACCIONES CLÁSICAS DE LA VITAMINA D: REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS FOSFOCÁLCICA

El calcitriol participa en la regulación del calcio iónico plasmático y la concentración de fósforo actuando sobre su absorción intestinal, su excreción renal y la movilización de calcio procedente del hueso. Cuando los niveles de calcio disminuyen, se estimula la secreción de PTH y se activa la síntesis de calcitriol. Tanto PTH como calcitriol estimulan la reabsorción renal de calcio y la movilización desde el sistema esquelético (resorción ósea).

Por el contrario, si los niveles de calcio sérico aumentan, se produce una disminución de la síntesis de PTH, teniendo lugar un descenso de la movilización de calcitriol y calcio. Además, si los niveles de calcio llegan a alcanzar valores muy elevados, las células parafoliculares tiroideas secretan calcitonina, cuyas acciones consisten en bloquear la resorción ósea, inhibir la absorción intestinal de calcio y estimular la excreción renal de calcio, contribuyendo de esta forma a mantener los niveles de calcio en rango normal. Calcitriol actúa de forma directa sobre tres tejidos para mantener unos niveles

de calcio sérico óptimos. Igualmente, a través de VDR, calcitriol puede suprimir la expresión de genes paratiroideos, reforzando de esta forma su acción directa sobre el incremento de los niveles de calcio sérico (Levine, Rodríguez, & Felsenfeld, 2014).

El primer órgano diana sobre el que calcitriol actúa de forma directa es el intestino (sin la mediación de PTH); aquí, calcitriol estimula la reabsorción intestinal de calcio que depende de su presencia en la dieta, su solubilidad intestinal y la capacidad de absorción intestinal, la cual es el resultado del balance entre la absorción intestinal paracelular y transcelular. Cuando la ingesta de calcio es elevada, el transporte paracelular es suficiente.

El transporte transcelular implica tres fases: 1) entrada de calcio a través de canales específicos de calcio presentes en membranas del borde en cepillo, 2) transporte intracelular mediado por calbindina y 3) transporte activo de calcio al torrente al torrente sanguíneo en la membrana basolateral mediado por transportadores específicos (Christakos, Lieben, Masuyama, & Carmeliet, 2014).

El segundo órgano son los riñones; calcitriol junto a PTH estimula la reabsorción de calcio en el túbulo distal. Calcitriol promueve 1) la entrada de calcio en la membrana apical, 2) la difusión de calcio mediada por calbindina renal y 3) el transporte activo a través de la membrana basolateral. La vitamina D inhibe la reabsorción de fosfato de forma indirecta mediante el incremento de la expresión de osteocitos productores de factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) y directamente por la inducción de α -Klotho (proteína que comparte vía de señalización con FGF-23) (Erben & Andrukhova, 2017).

El tercer objetivo tisular es el óseo. Calcitriol moviliza calcio desde el hueso, un proceso que necesita de la PTH. Cuando los niveles de calcio disminuyen, la activación PTH-dependiente de

calcitriol promueve la formación y diferenciación mediada por VDR de los osteoclastos.

Esta activación induce la movilización de calcio desde el hueso mediante la estimulación de la secreción del ligando de receptor activador para el factor nuclear kappa-B (RANKL), que en definitiva es el responsable de la osteoclastogénesis y la resorción ósea. Simultáneamente, la vitamina D inhibe la mineralización a través del incremento de los niveles de pirofosfato y osteopontina.

Calcitriol promueve la formación y el crecimiento óseo, activando la diferenciación condrocitaria, e incrementando la concentración de fosfato y calcio séricos. Como resultado, la deficiencia de vitamina D provoca una mineralización defectuosa del esqueleto, y cuando los niveles de vitamina D bajos se mantienen en el tiempo las placas de crecimiento óseo no pueden ser mineralizadas por la depleción de calcio y fósforo (Ryan, y otros, 2013).

1.2.4. FUENTES DE VITAMINA D

La fuente de vitamina D más importante para la mayoría de los vertebrados incluyendo a los humanos es la exposición cutánea a la luz solar. Debido a la absorción por la capa de ozono de todo el espectro de radiación por debajo de 290 nm, va a ser la radiación ultravioleta entre 290-315 nm la que es captada por el 7-dehidrocolesterol dérmico y epidérmico generando previtamina D₃ (Holick, Vitamin D deficiency, 2007).

La previtamina D₃ es termodinámicamente inestable, y rápidamente experimenta un reordenamiento de sus dobles enlaces para formar la vitamina D₃, la cual presenta estabilidad termodinámica. Esta reacción de reordenamiento fotoquímica y térmica tiene lugar en la membrana plasmática culminando en la eyección de la vitamina D₃ al espacio extracelular desde donde difunde al lecho capilar dérmico y se

une a la VDP para su traslado al hígado. La excesiva exposición solar no conlleva una hiperproducción de vitamina D₃ en la piel, ya que una vez que la vitamina D₃ preformada en exceso absorbe la radiación ultravioleta, es transformada a una variedad de fotoproductos inertes (lumisterol y taquisterol) que no tienen efectos biológicos sobre el metabolismo cálcico (Holick, Vitamin D: Evolutionary, Physiological and Health Perspectives, 2011).

Como consecuencia de esto, no es posible intoxicarse por vitamina D aunque la exposición solar sea excesiva (Cisneros, Thompson, Baluyot, Smith, & Tapavicza, 2017). Hay una variedad de factores que influyen la producción cutánea de vitamina D. Una crema de protección solar con un factor de protección de 30 aplicada de forma adecuada reduce la capacidad cutánea de producción de vitamina D entre un 95-99%. La pigmentación y queratinización del estrato córneo están íntimamente ligadas a la posibilidad de síntesis cutánea de vitamina D.

Existe una competición entre la melanina cutánea y provitamina D₃ por los fotones de radiación ultravioleta. Las personas con fototipos más oscuros (V-VI) producen una sexta parte de la vitamina D que las pieles más blancas (fototipos I-II), y por ello, requieren más exposición solar. El engrosamiento del estrato córneo que tiene lugar en la hiperqueratinización también dificulta la síntesis cutánea de vitamina D. Este hecho explica por qué los afroamericanos presentan un alto riesgo de deficiencia de vitamina D cuando viven en latitudes más altas, y también la adaptación cutánea de la piel de los individuos conforme a la latitud (piel más blanca a medida que se incrementa la latitud) (Holick, Vitamin D deficiency, 2007).

Por otra parte, el ángulo por el que el sol entra en la atmósfera desempeña un papel principal en la cantidad de vitamina D₃ que puede producirse en la piel humana. En verano, al mediodía, el sol está en localización más alta, y por tanto, entre el 1-5% de la radiación solar ultravioleta

• CAPÍTULO I •

Introducción

productora de vitamina D alcanzará la superficie terrestre, posibilitando una mayor síntesis cutánea de vitamina D.

Sin embargo, a medida que la angulación del sol se incrementa como consecuencia de una latitud más alta, un cambio de estación (verano a invierno) o un cambio de hora en un mismo día (al amanecer o el atardecer), la mayor parte de la radiación ultravioleta se absorbe por la capa de ozono alcanzando marginalmente la superficie terrestre. Esta es la explicación de por qué vivir en latitudes altas disminuye la eficiencia de la producción cutánea de vitamina D y por qué ésta es mínima o inexistente entre Noviembre-Marzo en una latitud > 33°N o por la mañana temprano (antes de la 10 AM, o por la tarde tras las 3 PM). La concentración de 7-dehidrocolesterol cutánea puede ser inferior a la adecuada (25-50 mcg/cm²) en situaciones como la desnutrición (Christakos, Dhawan, Verstuyf, Verlinden, & Carmeliet, 2016).

La edad avanzada condiciona una disminución de la síntesis cutánea de vitamina D (institucionalización, movilidad reducida, disminución de 7-dehidrocolesterol...). Además determinados polimorfismos de la 7-dehidrocolesterol reductasa pueden condicionar una variabilidad en la síntesis de vitamina D. Otros factores que influyen en la síntesis cutánea de vitamina D incluyen la indumentaria (motivos culturales) y la contaminación atmosférica (Holick, Vitamin D: A millennium perspective, 2003).

En los últimos años, se han desarrollado cuestionarios que pretenden ayudar a los clínicos en la evaluación de la exposición y prácticas de protección solar de los pacientes como una herramienta más de cribado de deficiencia de vitamina D. Se pretende sustituir y estimar de forma más económica las evaluaciones objetivas cuantitativas de exposición solar que proporcionan los dosímetros. El Sun Exposure score Questionnaire (Hanwell, y otros, 2010) engloba la evaluación del tiempo de exposición solar y la piel

expuesta al sol semanalmente (ANEXO 7) y ha sido validado en población sana italiana, pero no así en población canadiense (Sham, y otros, 2015).

Probablemente diferencias de latitud y étnicas en los participantes del estudio explican esta discordancia. La puntuación diaria se calcula en base al producto del tiempo expuesto al sol y la piel expuesta (mínimo=0; máximo=8), mientras que la semanal se calcula sumando las exposiciones diarias. Una puntuación mínima de 0 corresponde a menos de 5 minutos en el exterior al día durante la última semana mientras que una máxima de 56 equivale a un baño de sol de >30 minutos diario durante todos los días de la semana previa.

Por otra parte, otro grupo elaboró un conjunto validado de preguntas para conocer las prácticas y conductas de protección solar de los pacientes. Mediante este cuestionario, se pregunta a los pacientes acerca de una serie de prácticas de protección en un día normal soleado (uso de crema de protección solar, empleo de prendas de manga larga, uso de prendas para cubrir la cabeza, permanencia en la sombra la mayor parte del tiempo y llevar gafas de sol). Las cuestiones se gradúan de 5 (siempre usa protección) a 0 (nunca usa protección). La puntuación total oscila entre 5-25 puntos (Glanz, y otros, 2008) (ANEXO 8).

Cuando la vía de síntesis endógena (vía principal) está limitada por alguno de los factores comentados anteriormente, la vía exógena o dietética adquiere mayor relevancia. Las fuentes naturales de vitamina D son escasas. La absorción intestinal de vitamina D de la dieta en forma de micelas lipídicas tiene lugar a nivel de duodeno y yeyuno precisando del concurso de ácidos y sales biliares.

Una vez atravesados los enterocitos, las micelas lipídicas se unen a los quilomicrones del sistema linfático. Este lento proceso de difusión condiciona que la absorción de vitamina D sea únicamente de un 50% de la cantidad ingerida.

La vitamina D₃ o colecalciferol, de origen animal, está presente mayoritariamente en el aceite de hígado de pescados magros (aceite de hígado de bacalao) y en los pescados grasos (Lu, Chen, & Zhang, 2007). Marginalmente contribuyen los lácteos (mantequilla, leches fortificadas, quesos) y la yema de huevo. La vitamina D₂ o ergocalciferol, de procedencia vegetal, la encontramos en champiñones y setas salvajes, y en determinadas hortalizas como la col y las espinacas. La **tabla 19** recoge los principales alimentos ricos en vitamina D.

1.2.5. PREVALENCIA DE INSUFICIENCIA / DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La insuficiencia/deficiencia de vitamina D se considera una verdadera epidemia mundial en la actualidad. Se estima que el 88% de la población presenta valores inferiores a 30 ng/ml, un 37% valores inferiores a 20 ng/ml y hasta un 7% valores inferiores a 10 ng/ml (Hilger, y otros, 2013). Datos procedentes de población española, revelan que del 80 -100% de las personas mayores de 65 años presenta valores inferiores a 20 ng/ml, con casi un 40% de deficiencia en pacientes por debajo de esa edad (González-Molero, y otros, 2011) (Rodríguez-Dehli, y otros, 2015).

Como justificación a esta relativa paradoja en nuestro país, se han invocado algunos factores como la escasa ingesta dietética, la protección frente a la exposición solar en el periodo estival y la latitud de la mayor parte de la geografía española por encima del paralelo 35°N donde la posibilidad de sintetizar vitamina D disminuye en invierno y primavera.

TABLA 19

Listado de alimentos de consumo habitual y cantidad de vitamina D de UI (Moreiras Tuni, Carbajal, Cabrera Forneiro, & Cuadrado Vives, 2018)

Alimento	Vitamina D (UI)
Leche de vaca	3-40 / litro
Leche / fórmulas infantiles reforzadas	400 / litro
Zumo de naranja / Bebida de soja / Bebida de arroz reforzada	400 / litro
Mantequilla	35 / 100 g
Margarina reforzada	60 / cucharada
Yogur (entero, desnatado, semidesnatado)	89 / 100 g
Queso Cheddar	12 / 100 g
Queso parmesano	2 / 100 g
Queso suizo	44 / 100 g
Cereales reforzados	40 / ración
Hongo shiitake fresco	1000 / 100 g
Yema de huevo	20-25 / yema
Gambas	152 / 100 g
Hígado de ternera	15-50 / 100 g
Lata de atún/sardinassalmón/caballa en aceite	224-332 / 100 g
Salmón/caballa cocinado	360 / 100 g
Caballa del atlántico (cruda)	345-360 / 100 g
Arenque del atlántico (crudo)	1628 / 100 g
Arenque ahumado	120 / 100 g
Arenque en escabeche	680 / 100 g
Bacalao (crudo)	44 / 100 g
Aceite de hígado de bacalao	1628 / 100 g

Equivalencias:

1 UI (unidades internacionales) de vitamina D = 0,025 mcg de vitamina D (colecalférol)
1 mcg de vitamina D = 40 UI de vitamina D

1.2.6. CAUSAS DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D. INDICACIONES DE CRIBADO.

Las causas del déficit de vitamina D son amplias y variadas, pudiendo clasificarse de forma global como extrínsecas e intrínsecas

(Varsavski, Alonso, & García-Martín, 2014):

Extrínsecas

- Ingesta inadecuada
- Escasa exposición solar / Uso de cremas

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

protectoras (factor UV>8)

- Hiperpigmentación cutánea

Intrínsecas

- Edad avanzada (disminución de síntesis cutánea)
- Malabsorción: (gastrectomía parcial/total, by-pass gástrico), enfermedades intestinales (enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn), colangitis biliar primaria, insuficiencia pancreática, colestasis crónica, tratamiento con colestiramina
- Incremento catabolismo de vitamina D: anticonvulsivantes, antirretrovirales, tuberculostáticos, hiperparatiroidismo
- Enfermedad de Paget ósea
- Enfermedades granulomatosas crónicas

- Obesidad (disminución de la biodisponibilidad)
- Alteración de la 25-hidroxilación hepática: hepatopatía crónica grave/cirrosis hepática
- Deficiencia de la 1 α hidroxilación renal: insuficiencia renal crónica, raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo
- Pérdida renal de 25(OH)D: síndrome nefrótico, raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2, anomalías del receptor de 1,25(OH)D

No se recomienda el cribado poblacional de la deficiencia de vitamina D en pacientes sin factores de riesgo. La **tabla 20** refleja las principales indicaciones de cribado.

TABLA 20

Principales indicaciones de cribado de la deficiencia de vitamina D (Holick, y otros, 2011)

Raquitismo	Fibrosis quística	Anticonvulsivantes	Embarazo y lactancia	Sarcoidosis
Osteomalacia	Ell	Glucocorticoides	Institucionalizados	Tuberculosis
Osteoporosis	Cirugía bariátrica	Antirretrovirales	Obesidad	Histoplasmosis
Enfermedad renal crónica	Estenosis postradioterapia	Antifúngicos	Exposición solar insuficiente	Coccidiomicosis
Enfermedad hepática	Linfomas	Colestiramina		Berliosis

1.2.7. RECOMENDACIONES DE INGESTA DE VITAMINA D E INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON SUPLEMENTOS

El reciente documento de consenso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición acerca de las recomendaciones

de vitamina D para la población general de acuerdo al sistema GRADE sugiere una ingesta diaria de 600 unidades internacionales (UI) de vitamina D en menores de 70 años y de 800 UI en mayores de 70 años (Varsavsky, y otros, 2017). El aporte diario de vitamina D es objeto

• CAPÍTULO I •

Introducción

de controversia. La National Academy of Medicine (NAM), las sociedades de endocrinología y la US Task Force, no están de acuerdo sobre los requerimientos necesarios diarios (Holick, y otros, Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2011). La discordancia se debe a que NAM y US Task Force hacen recomendaciones para población sana mientras las sociedades

médicas lo hacen para pacientes (Ross, y otros, 2011) (Rosen, y otros, 2012). Las recomendaciones del grupo de consenso español van en consonancia con las de la NAM. En la **tabla 21**, se muestran por grupos de edad, los requerimientos medios estimados, el aporte dietético recomendado y el nivel superior de ingesta tolerable.

TABLA 21

Requerimientos medios estimados, el aporte dietético recomendado y el nivel superior de ingesta tolerable según el grupo de edad (Varsavsky, y otros, 2017)

Grupo de edad	Requerimientos medios estimados (UI/día)	Aporte dietético recomendado (UI/día)	Nivel superior de ingesta tolerable (UI/día)
0-6 meses	400	400	1000
6-12 meses	400	400	1500
1-3 años	400	600	2500
4-8 años	400	600	3000
9-70 años	400	600	4000
>70 años	400	800	4000

Para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D se dispone de preparados de vitamina D₃ (colecalfiferol), 25(OH) D (calcifediol), 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) y 1-alfa OH-D₃ (alfa-calcidiol). Tanto calcitriol como alfa-calcidiol tienen una vida media corta y mayor riesgo de hipercalcemia, por lo que no son de recomendación habitual. Colecalciferol y calcidiol no son equipotentes (Navarro-Valverde, Sosa-Henriquez, Alhambra-Exposito, & Quesada-Gómez, 2016).

Calcifediol es más hidrofílica, tiene una vida media más corta, un comienzo de acción más rápido y de 3-6 veces más potencia para elevar las concentraciones séricas de 25(OH) D. La dosis a utilizar va a depender de la causa y de la severidad del déficit, así como de la formulación de vitamina D utilizada.

En pacientes con una absorción intestinal intacta, por cada 100UI de vitamina D₃ se aumentan las concentraciones de 25(OH) D entre 0,7 y 1 ng/ml. En cuanto a potencia biológica, 40 UI equivalen a 1 microgramo de colecalfiferol. Ningún régimen posológico (diario, semanal, mensual, bimensual o trimestral) ha demostrado superioridad frente a otro (Gallagher, Sai, Templin, & Smith, 2012). Las dosis anuales altas (300.000-500.000 UI) deben evitarse por riesgo de caídas y fracturas.

En práctica clínica, la monitorización se hace cada 3-4 meses, y una vez alcanzadas las concentraciones séricas de 25(OH)D deseadas, debe realizarse un tratamiento de mantenimiento (Holick, y otros, Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine

Society clinical practice guideline, 2011).

La ECCO, en su primer consenso sobre manifestaciones extraintestinales de la EII (apartado manejo de la enfermedad metabólica ósea), recomienda suplementación a dosis de 1000 UI de colecalciferol [25 mcg] diarios para mantener una densidad mineral ósea adecuada. Proponen a su vez, la suplementación con dosis más altas en caso de deficiencia hasta la repleción (≥ 30 ng/ml) (Harbord, y otros, 2016).

Con respecto a la cuestión sobre el nivel de vitamina D que sería necesario para beneficiarse de las propiedades inmunomoduladoras o extraesqueléticas, tampoco existe consenso. Algunos autores han propuesto un nivel superior a 75-100 nmol/ml (O'Sullivan, 2016) (Bischoff-Ferrari, 2008).

Un aspecto importante a tener en cuenta es la seguridad de la suplementación. La expresión clínico-biológica de la toxicidad por vitamina D se caracteriza por náuseas, vómitos, deshidratación, debilidad muscular y confusión o letargia, además de hipervitaminosis D e hipercalcemia. Este conjunto de parámetros clínico-biológicos se han de tener en cuenta cuando se monitoriza una suplementación con vitamina D en pacientes con EII y concentraciones deficientes. En la literatura, y sobre todo en población sana, se ha señalado como tóxico, un nivel superior a 250 nmol/l, aunque concentraciones de 500 o incluso 750 nmol/l no desencadenaron toxicidad en algunos trabajos (Rooney, y otros, 2017).

semanas). A diferencia de otras vitaminas, los rangos de referencia de vitamina D no pueden establecerse basándose en datos poblacionales. Ello se debe a que diferentes factores como la estación del año, sexo, etnia, exposición solar, dieta, edad, índice de masa corporal y pigmentación cutánea influyen en las concentraciones de vitamina D.

Por tanto, los rangos de 25(OH)D basados en la presencia de salud o enfermedad, serían más apropiados que el tradicionalmente empleado (95% de los valores centrales de los individuos sanos). Con respecto a las concentraciones óptimas de 25(OH)D, persisten ciertos acuerdos y discordancias entre los diferentes expertos. La mayoría de ellos coinciden en que una concentración de 25(OH)D inferior a 20 ng/ml se asocia a una pobre salud ósea. Por otra parte, no hay consenso en las concentraciones óptimas de vitamina D.

Tampoco hay unanimidad acerca de la concentración tóxica de 25(OH)D; niveles de hasta 80 ng/ml son considerados generalmente seguros. En la **tabla 22** se muestran los valores de referencia recomendados por la National Academy of Medicine (NAM) y la Endocrine Society (ES) (Holick, y otros, Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline, 2011) (Ross, y otros, 2011).

1.2.8. MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE VITAMINA D

Actualmente, 25(OH)D se considera el mejor indicador del estatus de vitamina D, porque a diferencia de 1,25(OH)₂D, su nivel no depende de la concentración de hormona paratiroidea (PTH) y además muestra una baja variabilidad intraindividual debido a su larga vida media (aproximadamente 3

TABLA 22

Valores de referencia de 25(OH)D según National Academy of Medicine y Endocrine Society (Holick, y otros, Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline., 2011)

Grupo de edad	National Academy of Medicine (población general, ng/ml)	Endocrine Society (población en riesgo, ng/ml)
Deficiencia	<12	<20
Insuficiencia	12-20	20-29
Suficiencia	20-30	30-100
Sin beneficio añadido	30-50	-
Posible toxicidad	>50	>100

Las diferencias entre los rangos de referencia de 25(OH) propuestos por ambas sociedades son suficientes para clasificar un número significativo de pacientes en riesgo de deficiencia de vitamina D o no. Siguiendo estas guías, una reunión internacional de expertos en vitamina D celebrada en Varsovia en 2012 concluyó que la concentración diana de 25(OH)D debería ser de 30-50 ng/ml (Pludowski, y otros, 2013).

La guías japonesas definen unos niveles de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml como deficientes, 20-30 ng/ml insuficientes, y de 30-60 ng/ml como suficientes (Okazaki, y otros, 2017). Dado que las decisiones clínicas con respecto a la deficiencia de vitamina D se basan en los valores específicos de 25(OH)D es de capital importancia que los métodos de medida sean comparables y estén armonizados.

Varios trabajos han probado que lograr una buena fiabilidad en la medición de 25(OH)D es complicado y que hay diferencias clínicamente significativas entre los distintos test empleados en la actualidad. Numerosos factores entre los que se encuentran la existencia de dos isoformas 25 (OH)D₂ y 25 (OH)D₃, el carácter hidrófobo de la molécula, dificultades en la separación de 25(OH)D

y VDBP y la similaridad con muchos otros compuestos lipídicos endógenos, hacen que la vitamina D sea difícil de medir.

Además la liberación y extracción de 25(OH)D de su unión con VDBP puede significar la extracción simultánea de lípidos endógenos que afectan a la unión de ligandos y a los métodos cromatográficos. Otro problema en la medición adecuada de 25(OH)D es la presencia de compuestos isobáricos u otros metabolitos de vitamina D que o bien pueden presentar reacción cruzada con anticuerpos, o no pueden separarse cromatográficamente.

En respuesta al bajo rendimiento y gran variabilidad entre los diferentes test de 25(OH)D, se iniciaron varios programas de evaluación de la calidad. El DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Scheme) se creó en 1989 para monitorizar la fiabilidad de las técnicas de determinación de 25(OH)D. La monitorización de otros metabolitos de vitamina D (1,25 dihidroxivitamina D, 24-25 dihidroxivitamina D y 3- ϵ -25(OH)D) se introdujo más tarde.

En 2010, empezó el Vitamin D Standardization Program (VDSP), auspiciado por el Instituto Nacional de la

oficina de salud y productos dietéticos. Además, el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) proporcionó un programa de certificación de laboratorios basado en mediciones válidas de 25(OH)D. El objetivo principal de estos programas fue la estandarización de mediciones de laboratorio de 25(OH)D (comerciales, clínicas y de investigación) con unos procedimientos de medida de referencia desarrollados por National Institute for Standards and Technology (NIST).

Estos programas consiguieron mejoras apreciables en la ejecución de las técnicas de medida de 25(OH)D y un incremento en su fiabilidad, con la consiguiente reducción en la variabilidad entre diferentes laboratorios y tests. De esta forma, el coeficiente de variación entre laboratorios pasó de oscilar entre un [29,3% - 53,7%] en 1989, a un [10,3% - 15,3%] en 2017. La producción y disponibilidad de materiales de referencia que proporcionó NIST ha sido fundamental para la estandarización y mejora de la fiabilidad y precisión de las pruebas de determinación de 25(OH)D (Garg, 2018).

Hay dos grandes categorías de pruebas de 25(OH)D: 1) métodos no cromatográficos que incluyen anticuerpos o unión a proteínas, y 2) los métodos cromatográficos. Antes de 1990, sólo un número limitado de laboratorios realizaba test de 25(OH)D. Estos laboratorios usaban test competitivos de fijación de proteínas (CPBA) internos o cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con detección ultravioleta. Sin embargo, estos test iniciales CBPA fueron abandonados por su laboriosidad, pobre sensibilidad e imprecisión. De esta forma, empezaron a difundirse los primeros radioinmunoensayos (RIAs) que usaban anticuerpos policlonales contra 25(OH).

Los primeros RIAs adolecieron de una pobre extracción, imprecisión y desigual reactividad cruzada de los anticuerpos con 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃. El perfeccionamiento de la técnica dio lugar al primera RIA comercial (DiaSorin), el cual empleaba un método en dos pasos: extracción de 25(OH)D y un inmunoensayo

competitivo incluyendo a un trazador 25(OH)D iodado.

La mayor demanda de estas determinaciones hizo que la mayoría de los laboratorios abandonara CPBA manuales y RIAs por test CPBA automatizados e inmunoensayos no radiactivos. Para conseguir fiabilidad y precisión, estos nuevos test tuvieron que conseguir un balance preciso entre la liberación de 25(OH)D de VDBP y su unión a anticuerpos o proteínas específicas.

Así durante los años posteriores, se han comercializado un gran número de CBPA o inmunoensayos. El mayor programa de evaluación de calidad externo (DEQAS) con más de 1000 participantes de 56 países ha contribuido al desarrollo de varios métodos de determinación de 25(OH)D. En Julio de 2017, los métodos usados más frecuentemente por los participantes en DEQAS fueron DiaSorin Laisson Total®, Roche Total®, Siemens ADVIA Centaur® y HPLC-MS/MS (Carter, y otros, 2018).

En la actualidad los métodos más comúnmente utilizados para la medición de 25(OH)D son el radioinmunoensayo (RIA), enzimoimmunoensayo (EIA), enzimoimmunoensayo con detección por electroquimioluminiscencia (ECLIA), la cromatografía líquida de alta resolución con detección ultravioleta (HPLC-UV) y la cromatografía líquida de alta resolución con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Debido a la automatización, menor coste y menor volumen de muestra, los inmunoensayos gozan de mayor difusión. HPLC-MS/MS se considera el gold estándar para la medición de 25 (OH)D y ofrece como ventajas su mayor especificidad y la capacidad para diferenciar 25(OH)D₃ y 25(OH)D₂. Se estima que actualmente un 70% de las pruebas de determinación de 25(OH)D se realizan automatizadas y un 15% mediante técnicas de HPLC-MS/MS. La tabla 23 resume las ventajas y limitaciones de los métodos automatizados y HPLC-MS/MS.

TABLA 23

Ventajas e inconvenientes de inmunoensayos y HPLC-MS/MS (Garg, 2018)

Tipo de test	Ventajas	Inconvenientes
Inmunoensayos	Pequeño volumen de muestra	Menor especificidad
	Alto rendimiento	Reactividad cruzada con metabolitos de vitamina D
	Automatización	No distingue vitD2 y vitD3
	Alta sensibilidad	La extracción de 25(OH)D puede ser dificultosa
	Coste inicial bajo	
	Simple técnicamente	
	Alta especificidad	
HPLC-MS/MS	Puede distinguir Vit D2 y Vit D3	No separación de epímeros
	Separación de metabolitos de VitD	Alto coste inicial
	Método de referencia	Técnicamente más complejo, necesidad de expertos
		Automatización compleja

Varios estudios han comparado los inmunoensayos y ensayos de unión a proteínas con métodos cromatográficos implicando detección UV o espectrometría de masas. En un estudio español en el que se compararon dos tipos de inmunoensayo, Elecsys Vitamin D Total (Roche®, Mannheim, Alemania) y ADVIA Centaur Vitamin D Total (Siemens®, Frimley Camberley, Reino Unido) se detectaron diferencias significativas entre ambos test [33.6±16 y 19.8±12.4 ng/ml, respectivamente] (Górriz & Estela, 2014). Estas diferencias fueron mayores en el grupo que recibía suplementos con vitamina D.

En otro trabajo, se halló una adecuada concordancia entre el método automatizado por electroquimioluminiscencia de Roche® y la HPLC modificada (Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH), con una concordancia global del 91% y un coeficiente de correlación de 0.96 (Abdel-Wareth, y otros, 2013).

Todo lo expuesto subraya la necesidad de que los clínicos tengan presente las características de los ensayos de 25(OH)D locales y estén informados sobre cambios en la determinación de cara a la toma de potenciales decisiones terapéuticas.

1.2.9. EFECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA VITAMINA D

En los últimos años, numerosos estudios de investigación han asignado a la vitamina D un papel crucial en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa:

1.2.9.1. INMUNIDAD INNATA

Como hemos reseñado en el apartado de la etiopatogenia de la EII, la superficie epitelial del tracto digestivo actúa como

una importante barrera física del hésped frente el variado contenido luminal (antígenos alimentarios y microbiota).

De esta forma, las uniones estrechas y las uniones adherentes entre las células epiteliales son elementos esenciales para mantener su integridad. La presencia de filtraciones por la alteración de dichas uniones, incrementa la permeabilidad intestinal y contribuye a la perpetuación del proceso inflamatorio. Una serie de trabajos han demostrado que una proteína transmembrana, claudin-2, tiene la capacidad de aumentar la permeabilidad intestinal, induciendo la formación de canales selectivos para cationes. Los pacientes con EII presentan un incremento de la expresión de claudin-2 con respecto a controles sanos. La expresión de claudin-2 se ve estimulada por la citocina proinflamatoria interferon γ , mientras que la proteína tirosin-fosfatasa N2(PTPN2) inhibe su expresión.

En este contexto, el complejo resultante $1,25(\text{OH})_2\text{D-VDR}$ puede inducir la transcripción del gen que codifica PTPN2, dando lugar a la inhibición de la claudina-2, y protegiendo de esta forma la barrera intestinal mediante el mantenimiento del fenotipo diferenciado adhesivo de las células epiteliales intestinales.

Un reciente estudio, investigó los mecanismos por los que VDR y claudina-2 se relacionan en modelos murinos de colitis inducida por *Salmonella* y dextrano sulfato sódico (DSS), respectivamente. Tras la infección por *Salmonella* se observó un incremento en claudina-2 y un incremento en la invasión y traslocación bacteriana. La pérdida de regulación VDR llevó a un importante incremento de claudina-2 postinfección a nivel proteico y de mRNA. En ratones $\text{VDR}^{-/-}$ tratados con DSS la claudina-2 se incrementó significativamente. Además la localización y cuantificación de la proteína Claudina-2 en el colon de ratones tratados con DSS también confirmó estos resultados.

La activación del epitelio intestinal y macrófagos por patógenos, estimula la

producción de péptidos antimicrobianos (catelicidina) y defensinas, cuya función es la de contribuir al mantenimiento y protección de la integridad de la barrera intestinal. La vitamina D induce un incremento de los niveles de catelicidina en macrófagos, vía elementos de respuesta de vitamina D en la región promotora del gen de la catelicidina. Al contrario, cuando las concentraciones de vitamina D son bajas, la estimulación de la síntesis de catelicidina no tiene lugar. Esto arroja más evidencias a favor del papel estimulador de la vitamina D sobre los mecanismos inmunes innatos defensivos.

Un estudio de intervención en pacientes con CU demostró que la administración de altas dosis de vitamina D producían un incremento de la concentración de catelicidina en células de sangre periférica.

Las mutaciones del gen NOD2 se asocian con un mayor riesgo de desarrollar EC, así como con un curso complicado de la enfermedad. Ello se debe a que el carácter antiinflamatorio de NOD2 está atenuado en sus portadores. Se ha demostrado que la vitamina D actúa también como un inductor directo de la expresión de NOD2 y su vía regulatoria. También se ha descrito un efecto sinérgico sobre la expresión de péptidos antimicrobianos tras el pretratamiento con vitamina D y la activación posterior del muramildipéptido.

ATG16L1 es un gen esencial en el proceso de autofagia y por ende en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, sobre todo en EC. Este gen se expresa en el epitelio intestinal, células dendríticas y células B y T, influyendo de esta manera en las respuestas inmune innata y adaptativa. Recientemente se ha demostrado que VDR interviene en la regulación de la transcripción de ATG16L1. Así, en modelos experimentales de colitis, los niveles bajos de VDR se asocian a inflamación crónica y disminución de la expresión de ATG16L1.

Por último, se ha demostrado recientemente que las células linfoides

innatas activadas del grupo 3 (ILC3s), las cuales son linfocitos residentes en los tejidos que se comportan funcionalmente como células Th17/22 en el sistema inmune adaptativo, también se ven influenciadas por la vitamina D mediante la regulación al alza de VDR, que ocasiona la inhibición de la vía del receptor de IL-23. Ello condiciona un cambio en la producción habitual de citocinas proinflamatorias por parte de las ILC3. De esta manera, algunos autores invocan el potencial beneficio terapéutico de la diana del VDR en EII con el fin de actuar sobre las funciones de ILC3, células clave en el desarrollo de la respuesta inmune innata (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, 2019).

1.2.9.2. INMUNIDAD ADAPTATIVA

Las células dendríticas constituyen el nexo de unión entre los sistemas inmunes innato y adaptativo mediante la presentación antigénica a las células T y la inducción de una respuesta adaptativa a través de las citoquinas secretadas por las células T.

Las células dendríticas tienen una respuesta reducida al lipopolisacárido cuando se estimulan con 25(OH)D₃, lo cual supone una disminución de la activación de las células T y por tanto la evitación de una sobreactivación de la respuesta inflamatoria.

Las células dendríticas también expresan VDR. Cuando se produce la unión de 1,25(OH)₂D con el VDR de la célula dendrítica, ésta promueve la síntesis de IL-10 e inhibe la producción de IL-12. Este cambio en el perfil de producción de citocinas favorece la respuesta linfocitaria Th₂ sobre la Th₁, llevando a un estado neto antiinflamatorio. Otro mecanismo por el que la vitamina D puede ejercer su papel modulador, incluye el incremento de la producción de la citocina antiinflamatoria IL-10 por parte de células T CD4⁺ en EC cuando son estimuladas por 1,25(OH)D₃.

Por otra parte, también induce la apoptosis de células Th₁ activadas, con la consiguiente reducción de mediadores inflamatorios (TNF- α , IFN- α , ICAM-1). Más recientemente, un estudio demostró que la presencia de concentraciones elevadas de vitamina D en una cohorte prospectiva de pacientes con CU en remisión se correlacionó con una mayor ratio sérica de citoquinas anti-inflamatorias/citoquinas proinflamatorias. Además, ese fenotipo neto anti-inflamatorio se asoció con objetivos terapéuticos tan relevantes como la curación mucosa endoscópica e histológica o la reducción del riesgo de recidiva clínica.

Recientemente la disfunción mitocondrial de algunas estirpes celulares se ha implicado en la patogenia de la EII. Ello, como demuestran algunos estudios básicos, podría interferir en el metabolismo de la vitamina D en estos pacientes, sobre todo, en aquellos con mayor carga inflamatoria.

Otro aspecto clave a reseñar es la capacidad de la vitamina D para promover factores de transcripción c-maf y GATA-3, los cuales inducen la maduración de células Th₂. Además de la regulación de las células T, la vitamina D estimula la producción de citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10 y TGF- β).

Globalmente, toda esta serie de actuaciones por parte de la vitamina D frenan la iniciación y la perpetuación de respuestas inmunes adaptativas a desencadenantes exógenos, lo cual es uno de los aspectos definitorios de la inflamación en la EII.

1.2.10. EFECTOS DE LA VITAMINA D SOBRE LA MICROBIOTA INTESTINAL

La microbiota del tracto digestivo constituye un objetivo terapéutico potencial de la vitamina D. Estudios básicos realizados en animales demuestran que la pérdida de la

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

señalización dependiente de VDR produce una disbiosis intestinal en murinos y que el tratamiento con vitamina D consigue su regulación.

Estudios de asociación de genoma completo también han mostrado la influencia de VDR sobre la microbiota intestinal. La señalización VDR también media en los efectos protectores de los probióticos en colitis.

Otro reciente estudio transversal en adultos sanos investigó la asociación entre la ingesta de vitamina D y los niveles séricos de vitamina D con la composición de la microbiota intestinal. El estudio demostró que los individuos del grupo de mayor ingesta de vitamina D presentaba mayor abundancia de *Prevotella* y menor presencia de *Haemophilus* y *Veillonella*.

Además, *Megasphaera* fue más abundante mientras *Haemophilus* y *Veillonella* se encontraron disminuidos en el subgrupo con mayor concentración de vitamina D. Por otra parte, la suplementación con

altas dosis de vitamina D incrementa la riqueza bacteriana del tracto digestivo superior y disminuye la presencia de *Gammaproteobacteria*.

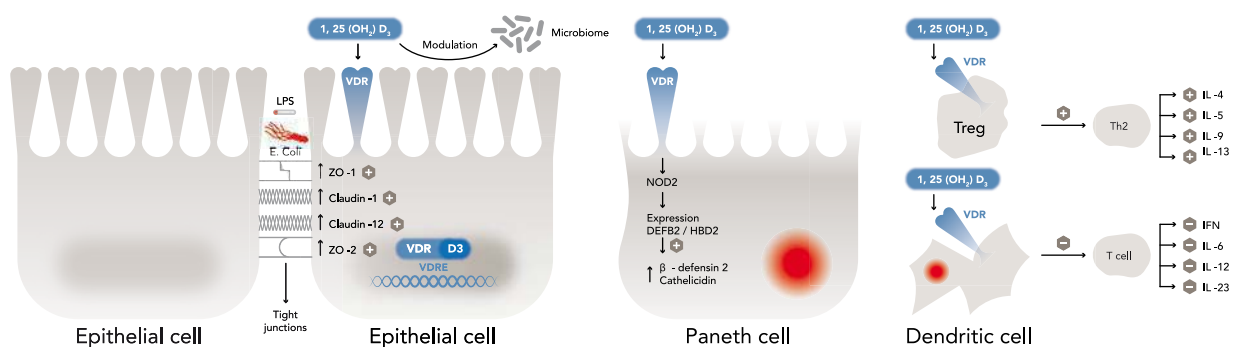
Recientemente, en un trabajo controlado prospectivo de intervención en siete pacientes con EC en remisión y 10 controles sanos, se ha demostrado que la administración de vitamina D produjo un incremento transitorio de *Alistipes*, *Barnesiella*, *Porphyromonadaceae*, *Roseburia*, *Anaerotruncus*, *Subdoligranulum* y *Ruminococaceae* en pacientes con EC.

No obstante, son necesarios estudios más amplios que exploren los efectos de la vitamina D sobre la composición del microbioma y la repercusión funcional sobre el pronóstico de la EII.

La **figura 1** resume esquemáticamente las acciones de la vitamina D sobre la inmunidad innata y adaptativa y la célula epitelial intestinal, así como sus interacciones con el microbioma.

FIGURA 1

Representación esquemática de las acciones de la vitamina D sobre la inmunidad innata y adaptativa, la célula epitelial intestinal y su interacción con el microbioma
(Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, 2019)



La **tabla 24** resume los principales estudios comentados previamente que reflejan los efectos positivos de la vitamina D

sobre la salud gastrointestinal (respuesta inmune innata, adaptativa y la microbiota intestinal).

1.2.11. EFECTOS DE LA VITAMINA D SOBRE LA PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CELULAR

Se ha demostrado que tanto el calcitriol como el VDR controlan la expresión de genes asociados con la proliferación y diferenciación celular, señalando un papel clave en la prevención de neoplasias.

También hay algunas evidencias de que los niveles de vitamina D proporcionan un estado de protección en lo que respecta a un menor riesgo de cáncer. Los niveles de vitamina D elevados se correlacionan en algunos estudios con una menor incidencia de cáncer (colon, mama, ovario y próstata) (Garland, y otros, 2006). Paradójicamente otros trabajos sugieren no sólo una débil relación entre cáncer y los niveles de vitamina D, sino que la señalan como factor de riesgo de algunos tipos de neoplasias (ej. pancreáticas) (Helzlsouer, 2010).

Estudios básicos muestran que calcitriol y sus análogos tienen efectos antitumorales in vitro e in vivo a través de múltiples mecanismos incluyendo la inducción de la detección del ciclo celular, apoptosis, diferenciación, y la supresión de inflamación, angiogénesis, invasión y metástasis (Ma, Johnson, & Trump, 2016).

La primera demostración de que la vitamina D estaba relacionada con la diferenciación terminal de los promielocitos a monocitos data de 1981 (Abe, y otros, 1981). Recientemente, calcitriol y varios secoesteroides han demostrado la capacidad de regular la vía de señalización hedgehog (Hh), la cual es responsable de la diferenciación tisular durante la embriogénesis y del mantenimiento de las poblaciones de células madre en algunos tejidos adultos.

De hecho, la disregulación de la señalización de Hh produce una proliferación celular descontrolada. Los mecanismos que condicionan el desacoplamiento entre la señalización vitamina D/VDR y la vía Hh no han sido bien definidos (Hadden, 2016).

Sin embargo, hay pruebas que sugieren que su interacción puede constituir una vía fisiológica clave en el mantenimiento de una homeostasis cutánea adecuada y en el desarrollo oncogénico del cáncer basocelular.

Estos mecanismos incluyen el control transcripcional por parte de VDR de componentes de la vía Hh y la capacidad de ligandos de vitamina D para modular de forma directa los genes implicados en la vía Hh. Para mantener un control estrecho sobre la diferenciación mediada por calcitriol, los queratinocitos son capaces de expresar todas las enzimas necesarias para producirlo y metabolizarlo. Los niveles de CYP27A1 y CYP27B1 en queratinocitos se controlan por múltiples factores como los niveles de calcio, la concentración de calcitriol, la radiación ultravioleta y la fase de diferenciación celular, sugiriendo que los niveles de calcitriol producidos son estrechamente regulados a múltiples niveles (Bikle, 2004).

De esta forma, muchos estudios han demostrado las propiedades quimiopreventivas y quimioterapéuticas tanto de calcitriol como de VDR en la piel. La radiación ultravioleta prolongada daña el DNA de queratinocitos, inicialmente por la formación de dímeros de pirimidina ciclobutano mutagénicos. La administración tópica directa de calcitriol o sus análogos protegieron contra la formación de estos dímeros y aumentaron su aclaramiento en un estudio (Dixon, y otros, 2005).

TABLA 24

Efectos de la vitamina D sobre el sistema inmune y microbiota intestinales
(Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, 2019)

Estudio (año)	Estatus vitamina D	Modelo	Componente salud gastrointestinal	Efectos clínicos y fisiológicos
(Assa, y otros, 2015)	Deficiencia vit D	Murino	Barrera epitelial	Promoción disfunción barrera epitelial inducida por E.coli adherente / invasiva y daño colónico experimental
(Chen, y otros, 2015)	Tratamiento 1,25(OH) ₂ D	Humano	Barrera epitelial	Protección daño tight junctions epiteliales inducido por el lipopolisacárido
(Du, y otros, 2015)	Tratamiento 1,25(OH) ₂ D	Humano / Murino	Barrera epitelial	Protección barrera epitelial intestinal mediante regulación de señalización de cadenas ligeras de miosina
(Stio, Retico, Annese, & Bonanomi, 2016)	Tratamiento 1,25(OH) ₂ D	Humano	Barrera epitelial	Inhibición IL-6 e IL-13, regulación tight junctions (Claudina 2,4,7)
(Zhu, Liu, Shi, & Zhao, 2015)	Tratamiento 1,25(OH) ₂ D	Murino	Barrera epitelial	Mejora colitis experimental mediante inhibición de apoptosis epitelial intestinal
(He, y otros, 2018)	Delección VDR	Murino	Barrera epitelial	Agravamiento de apoptosis de células epiteliales, incremento permeabilidad
(Wang, y otros, 2010)	Tratamiento 1,25(OH) ₂ D	Humano	Inmunidad innata	Estimula expresión de NOD2/CARD15 e induce péptidos antimicrobianos (catelicidinas/defensinas)
(Sharifi, Hossinzadeh - Attar, Vahedi, & Nedjat, 2016)	Tratamiento vitD ₃ im	Humano	Inmunidad innata	Estimula la expresión de mRNA de catelicidina de células mononucleares en sangre periférica en CU
(Raftery, y otros, 2015)	Tratamiento vitD oral	Humano	Inmunidad innata	Estimula incremento de catelicidina sérica en pacientes con EC
(Chen, Bruce, & Cantorna, 2014)	Expresión VDR	Murino	Inmunidad adaptativa	Controla la proliferación de T CD8+ y la inflamación mediada por CD8
(Zhang, y otros, 2015)	Tratamiento 1,25(OH) ₂ D	Murino	Inmunidad adaptativa	Inhibe la activación Th1 y la activación Th 17 y sus citocinas asociadas
(Lu, Lan, Din, Chen, & Chen, 2017)	Agonista VDR	Humano	Inmunidad adaptativa	Transforma CD4+ en células T Foxp3+ regulatorias en CU
(Liu, y otros, 2016)	Deficiencia vitD	Murino	Inmunidad adaptativa	Induce inflamación colónica via secreción de citocinas inflamatorias asociadas a la senescencia
(Alhassan, y otros, 2017)	25(OH)D sérica Tto Vit D	Humano	Inmunidad adaptativa	Regulación de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias
(Konya, y otros, 2018)	Tto Vit D	Humano	Inmunidad innata Inmunidad adaptativa	Inhibición de la vía IL23R en células linfoides innatas de la mucosa del grupo 3
(Gubatan, y otros, 2018)	25(OH)D sérica	Humano	Inmunidad adaptativa	Niveles altos 25(OH)D se asocian con perfiles de citocinas antiinflamatorias en CU
(Bendix, y otros, 2017)	Tto Vit D	Humano	Inmunidad innata Inmunidad adaptativa	Incremento del receptor de muerte programada -1 en EC
(Jin, y otros, 2015)	Delección VDR	Murino	Microbiota	Produce disbiosis y cambia la función del microbioma intestinal murino
(Ooi, Li, Rogers, & Cantorna, 2013)	Tto Vit D	Murino	Microbiota	Regula el microbioma y protege a los ratones de colitis inducida por DSS
(Wang, y otros, 2016)	VDR	Humano	Microbiota	Análisis GWAS demuestra que la variación en VDR influencia microbiota
(Wu, y otros, 2015)	VDR	Murino	Microbiota	Regula la protección de los probióticos en CU
(Luthold, Fernandes, Franco-de-Moraes, Folchetti, & Ferreira, 2017)	Ingesta vit D 25(OH)D sérica	Humano	Microbiota	Grupo de [25(OH)D] alta: más abundante Megasphaera y menos abundante Haemophilus y Veillonella
(Bashir, y otros, 2016)	Tto Vit D	Humano	Microbiota	Incremento de la riqueza bacteriana en el tracto digestivo superior y disminución de Gammaproteobacteria
(Schaffler, y otros, 2018)	Tto Vit D	Humano	Microbiota	Incremento transitorio de Alistipes, Bacteroides, Porphyromonadaceae, Roseburia, Anaerotruncus
(Zhang, y otros, 2019)	Tto Vit D	Humano / Murino	Barrera epitelial	Incremento en claudina-2 y en la invasión y traslocación bacteriana en relación a pérdida de regulación VDR

1.3. Vitamina D y enfermedad inflamatoria intestinal

vitamina D en pacientes con EII fue casi el doble de la obtenida en mujeres con asma postmenopáusicas de la misma región (Mezquita Raya, y otros, 2002). La **tabla 25** refleja las principales cifras de prevalencia de deficiencia de vitamina D obtenidas en los estudios observacionales con mayor tamaño muestral y en diversas latitudes.

1.3.1 PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN LA EII

La deficiencia de vitamina D es prevalente en los pacientes con EII. Así lo pone de manifiesto una revisión sistemática y meta-análisis de 14 estudios observacionales que incluye a 938 pacientes con EII realizado por Del Pinto. En ese trabajo, la prevalencia de deficiencia de vitamina D (definida como una concentración de $25(\text{OH})\text{D} \leq 25 \text{ ng/ml}$) fue del 38.1% en EC y de 31,6% en CU.

Además se objetivó que la probabilidad de deficiencia de vitamina D en pacientes con EII era mayor que en los controles [odds ratio (OR) 1.64; CI 95% 1.30 - 2.08]. Al estratificar por tipo de EII, tanto EC (OR 1.63, 95% CI 1.24-2.13) como CU (OR 2.28, 95% CI 1.18-4.41) presentaron una probabilidad superior de deficiencia de vitamina D comparada con los controles (Del Pinto, Pietropaoli, Chandar, Ferri, & Cominelli, 2015).

Otro meta-análisis de Sadeghian, que analizaba la prevalencia de deficiencia de vitamina D en pacientes con EC (34 estudios) mostró una prevalencia global de 57.7% (95% CI: 0.50% - 65%). También este estudio puso de manifiesto que los pacientes con EC presentaban niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ inferiores con respecto a controles sanos (-3.99 ng/mL ; 95% CI: -5.91 to -2.08) pero no con respecto a controles no sanos (-1.07 ng/mL ; 95% CI: -2.84 to 0.70) (Sadeghian, Saneai, Siassi, & Esmailzadeh, 2016).

Esto contrasta con los datos obtenidos en un estudio en población española, en el cual la prevalencia de deficiencia de

TABLA 25

*Estudios de prevalencia de deficiencia de vitamina D en distintas latitudes
(Del Pinto, Pietropaoli, Chandar, Ferri, & Cominelli, 2015)*

Autor	País	Diseño	Nºpacientes (tipo EI)	Grupo control	25OHD/ Método	Prevalencia
(Ulitsky, y otros, 2011)	USA	Retrospectivo	403EC/101CU	No	<20 ng/ml (RIA)	Global: 49,8%
(Suibhne, Cox, Healy, O'Morain, & O'Sullivan, 2012)	Irlanda	Transversal	81 EC	70 sanos	<20 ng/ml(RIA)	Invierno: 68% Verano: 50%
(De Bruyn, y otros, 2014)	Holanda	Caso-control	101 EC	41 sanos	<20 ng/ml (ECLIA)	EC: 54%
(Raftery, y otros, 2015)	Irlanda	Transversal	119 EC	No	<20 ng/ml (LC-MS/MS)	EC: 33%
(Torki, y otros, 2015)	Iran	Transversal	48 EC/85CU	No	<20 ng/ml(RIA)	Global: 39%
(Dias de Castro, y otros, 2015)	Brasil	Transversal	57 EC/19CU	No	<20 ng/ml(ECLIA)	EC: 33% CU: 21%
(Meckel, y otros, 2016)	USA	Transversal	230 CU	No	<20 ng/ml (RIA)	CU: 41,8%
(Zullov, Jambaulikar, Rustgi, Quezada, & Cross, 2017)	USA	Retrospectivo	171EC/62CU	No	<20 ng/ml(ECLIA)	EI: 33%
(Ko, y otros, 2018)	Corea del Sur	Retrospectivo	42EC/45CU	No	<20 ng/ml(ECLIA)	EC: 73,8% CU: 73,3%
(Burrelli Scotti, y otros, 2018)	Italia	Transversal	126EC/174CU	234 sanos	<20 ng/ml(n.e.)	Global: 62%
(Dumitrescu, Mihai, Dranga, & Prelipcean, 2014)	Rumania	Transversal	33CU/14EC	94 sanos	<20 ng/ml(HPLC)	EC: 36% CU: 30% Control: 20%
(Hlavaty, y otros, 2014)	Eslovaquia	Transversal	141EC/79CU	No	<20 ng/ml (HPLC)	Ver/Oto: 28% Inv/Prim: 42%
(Frigstad, y otros, 2017)	Noruega	Transversal	230 EC/178CU	No	<20 ng/ml (LC-MS/MS)	EC: 53% CU: 44%
(Pallav, Riche, May, Sanchez, & Gupta, 2017)	EEUU	Retrospectivo	139 EC/98CU	98 sanos	<20 ng/ml (Arquitect assay)	EC: 40,3% CU: 25,6% Control: 27,6%
(Sharifi, Hosseinzadeh - Attar, Vahedi, & Nedjat, 2016)	Irán	Transversal	90 CU	No	<30 ng/ml (ELISA)	CU: 39%
(Chetcuti Zammit, y otros, 2018)	Multicéntrico Europa	Transversal	87EC/131CU/20CI	No	<20 ng/ml (n.e.)	EC: 65,4% CU: 53,7% CI: 60%
(Caviezel, Maissen, Niess, Kiss, & Hruz, 2018)	Suiza	Transversal	99 EC/57CU	25 SII	<20 ng/ml (ECLIA)	EC: 58,6% CU: 44,6% SII: 28%
(Torella, Rausch, Lasa, & Zubiaurre, 2018)	Argentina	Transversal	59 EC/CU	56 sanos	<30 ng/ml (n.e.)	EI: 66,1% Control: 21,4%

ECLIA: Ensayo de electroquimioluminiscencia **SII:** Síndrome intestino irritable **EC:** enfermedad de Crohn
CU: colitis ulcerosa **CI:** colitis inclasificable **n.e.:** no especificada **LC-MS/MS:** Cromatografía líquida asociada a espectrofotometría de masas en tándem **HPLC:** Cromatografía líquida alto rendimiento
RIA: Radioinmunoensayo

1.3.2. ESTATUS DE VITAMINA D COMO FACTOR DE RIESGO DE EII

Ananthakrishnan condujo un estudio de cohortes prospectivo en 72.719 mujeres, con un seguimiento de 1.492.811 personas-año para evaluar la influencia del estatus de vitamina D en la incidencia de EII. Se documentaron 122 casos incidentes de EC y 123 de CU. Concluyeron que los valores plasmáticos más elevados de 25(OH)D redujeron de forma significativa el riesgo de EC incidente y de forma no significativa la CU incidente (Ananthakrishnan, y otros, 2012).

Sin embargo, estos datos entran en conflicto, con los obtenidos en un reciente estudio caso-control llevado a cabo en población europea. En él, 72 y 169 pacientes que desarrollaron EC y CU respectivamente provenientes de una cohorte de 359.728 personas fueron comparados con 2 controles por caso. Comparado con el cuartil más bajo, los 3 cuartiles más altos de concentración de 25(OH)D no se asociaron con el riesgo de EC o CU. Tampoco la ingesta dietética de vitamina D se asoció con el riesgo de desarrollar una EII (Opstelten, y otros, 2018).

1.3.3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN LA EII

Diferentes estudios han puesto de manifiesto varios factores de riesgo de deficiencia de vitamina D en pacientes con EII. Los más frecuentemente asociados han sido la raza no blanca (Pallav, Riche, May, Sanchez, & Gupta, 2017) (Fu, Chatur, Cheong-Lee, & Salh, 2012), gestación (Lee, y otros, 2018), tabaquismo (Suibhne, Cox, Healy, O'Morain, & O'Sullivan, 2012), la presencia de resecciones intestinales previas (Hlavaty, y otros, 2014) (Frigstad, y otros, 2017), el sexo femenino (Pallav, Riche, May, Sanchez, & Gupta, 2017), un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m² (Burrelli Scotti, y otros, 2018) y la presencia de actividad clínica y biológica de la enfermedad (Raftery, y otros, 2015) (Ko, y otros, 2018) (Frigstad, y otros, 2017).

La estación de la determinación, la latitud, la ingesta de vitamina D, las prácticas de protección y exposición solar, la localización ileal y el patrón fistulizante en la EC también han sido propuestos como factores de riesgo de deficiencia de vitamina D (De Bruyn, y otros, 2014) (Hlavaty, y otros, 2014).

1.3.4. ASOCIACIÓN DE VITAMINA D Y VARIABLES CLÍNICO-BIOLÓGICAS Y ENDOSCÓPICAS EN LA EII

Los estudios observacionales que han pretendido demostrar una asociación entre los niveles séricos de vitamina D y los índices clínicos o parámetros biológicos que reflejan la actividad de la EII han sido discordantes.

Así, en un estudio transversal realizado en Irán incluyendo a 60 pacientes con EII, la deficiencia de vitamina D no se asoció con la actividad de la enfermedad medida por índices clínicos (Hassan, y otros, 2013). La misma falta de asociación fue puesta de manifiesto en un estudio irlandés en 119 pacientes con EC (Raftery, y otros, 2015) y en otro australiano prospectivo (Haifer, y otros, 2019).

Sin embargo, otros estudios transversales con tamaños muestrales superiores y realizados en latitudes distintas, sí han identificado una asociación entre los niveles de vitamina D y CDAI/ índice de Harvey Bradshaw o SCCAI/ score de Mayo parcial, en pacientes con EC y CU respectivamente.

En lo que respecta a los parámetros biológicos de actividad empleados habitualmente en la clínica, varios estudios han evaluado la correlación de niveles de vitamina D y PCR o CF. Jorgensen y López-Muñoz demostraron una asociación inversa entre niveles de PCR y vitamina D (Lopez-Muñoz, y otros, 2019) (Jorgensen, y otros, 2013). Sin embargo, en la mayoría de estudios no se pudo demostrar correlación alguna (Raftery, y otros, 2015) (Frigstad, y otros, 2017).

La explicación a este fenómeno, podría ser que la mayoría de trabajos incluyó a una población ambulatoria, donde los pacientes con PCR elevada eran minoritarios.

La calprotectina fecal es un marcador de actividad de la enfermedad más sensible que la PCR y los índices clínicos de actividad. Permite discriminar la inflamación intestinal mostrando una buena correlación con índices endoscópicos e histológicos de la EII.

Dos estudios en CU han demostrado una asociación inversa entre los niveles de CF y la concentración de vitamina D (Garg, Rosella, Lubel, & Gibson, 2013) (Frigstad, y otros, 2017).

En EC, un trabajo demostró no sólo la asociación entre vitamina D y los valores de calprotectina fecal, sino un gradiente de los valores de este marcador fecal entre los distintos grupos de pacientes con deficiencia (<20 ng/ml), insuficiencia (21-29 ng/ml) y niveles adecuados de vitamina D (>30 ng/ml) (Raftery, y otros, 2015).

La asociación de la deficiencia de vitamina D con índices endoscópicos ha sido evaluada en dos estudios transversales. En el primero de ellos, en 131 pacientes con EC, los autores observaron una asociación entre la presencia de deficiencia de vitamina D y actividad endoscópica (SES-CD >2) (Ye, Lin, Liu, & Cao, 2017).

Por otra parte, otro trabajo también señaló un riesgo significativamente aumentado de actividad endoscópica (MES >1) en pacientes con CU y deficiencia de vitamina D (Meckel, y otros, 2016).

Por último, la presencia de concentraciones más altas de vitamina D confirió protección frente a la infección por *Clostridium difficile* en pacientes con EII en otro trabajo (Ananthakrishnan, y otros, 2014).

La **tabla 26** muestra de forma resumida los resultados de los estudios más relevantes que evalúan la relación de la deficiencia de vitamina D con la actividad clínica, biológica y endoscópica de la EII.

1.3.5. ASOCIACIÓN DE VITAMINA D, CALIDAD VIDA, FATIGA Y SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS EN LA EII

La presencia de concentraciones más altas de vitamina D se ha relacionado con una mejor calidad de vida de pacientes con EII (Kabanni, y otros, 2016) (Hlavaty, y otros, 2014), identificándose en uno de ellos, una mejoría de las puntuaciones del cuestionario corto de calidad de vida tras la repleción de los niveles por encima de 30 ng/ml (Zullov, Jambaulikar, Rustgi, Quezada, & Cross, 2017).

En un estudio en población noruega no se observó asociación entre la deficiencia de vitamina D y la presencia de fatiga evaluada mediante el Fatigue Questionnaire y la presencia de síntomas de ansiedad-depresión valorada mediante HADS (Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria) (Frigstad S., y otros, 2018).

Sin embargo, en un reciente estudio de intervención en población iraní, 90 pacientes con CU leve-moderada fueron aleatorizados para recibir 300.000 UI de vitamina D en inyección única o placebo con el objetivo de evaluar cambios en los síntomas depresivos utilizando el Inventario de Depresión de Beck (BDI) como herramienta (Sharifi, Vahedi, Nedjat, Mohamadkhani, & Hosseinzadeh Attar, 2018).

A los 3 meses tuvo lugar un descenso significativo de las puntuaciones del BDI en el grupo de intervención con respecto a placebo.

El análisis de subgrupos evidenció que los pacientes con niveles de vitamina D adecuados basalmente, se beneficiaron más de la suplementación que los pacientes deficientes, sugiriendo que probablemente se precisen niveles más elevados de vitamina D para la obtención de efectos antidepresivos.

TABLA 26

Relación de la deficiencia de vitamina D con la actividad clínica, biológica y endoscópica de la EII (Olmedo-Martín, González-Molero, Olveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, 2019).

Autor	Año	Diseño	País	Método	Definición de deficiencia (ng/ml)	Número de pacientes	Asociación entre deficiencia vitamina D y resultados de salud en EII
(Hassan, y otros, 2013)	2012	Retrospectivo observacional	Irán	RIA	10	60 (26EC/34CU)	No asociación con actividad EII (CDAI, Truelove-Witts)
(Jorgensen, y otros, 2013)	2013	Transversal	Dinamarca	HPLC-MS	20	182 EC	Asociación inversa con CDAI y PCR
(Hlavaty, y otros, 2014)	2014	Transversal	Eslovaquia	HPLC-MS	20	220 (141EC/79CU)	Correlación con calidad de vida (SIBDQ)
(Zator, y otros, 2014)	2014	Retrospectivo observacional	USA	ELISA	30	101 (74EC/27CU)	Asociación niveles bajos con peor respuesta y menor durabilidad de infliximab
(Raftery, y otros, 2015)	2015	Transversal	Irlanda	HPLC-MS	20	119 EC	No asociación con CDAI o PCR pero sí con CF en pacientes en remisión
(Frigstad S., y otros, 2017)	2017	Prospectivo observacional	Noruega	HPLC-MS	20	408 (230EC/178CU)	Riesgo aumentado de actividad clínica en EC (HBI \geq 8), asociación con CF $>$ 100 mcg/g en CU y recaída clínica
(Meckel, y otros, 2016)	2016	Transversal	USA	RIA	20	230 CU	Riesgo aumentado de actividad endoscópica (Score Mayo \geq 1)
(Ye, Lin, Liu, & Cao, 2017)	2017	Transversal	China	RIA	20	131 EC	Riesgo aumentado de actividad clínica (CDAI $>$ 150) y endoscópica (SES-CD $>$ 2)
(Winter, y otros, 2017)	2017	Retrospectivo observacional	USA	HPLC-MS	20	173 (116EC/57CU)	Riesgo incrementado de recaída clínica (OR=2,64) de pacientes en tratamiento con infliximab
(Schaffler, y otros, 2018)	2017	Retrospectivo observacional	Alemania	HPLC-MS	20	208 (123/85)	Riesgo aumentado de actividad (IHB $>$ 3/SCCAI $>$ 2)
(Kabanni, y otros, 2016)	2016	Prospectivo observacional	USA	HPLC-MS	20	965 (598EC/367CU)	Riesgo aumentado de actividad clínica, mayor consumo de recursos, hospitalizaciones, cirugía, calidad de vida
(Gubatan, y otros, 2017)	2017	Prospectivo observacional	USA	ELISA	35	70 CU	Riesgo aumentado actividad clínica, intensificación tratamiento, hospitalización
(Alrefai, y otros, 2017)	2017	Prospectivo observacional	Canadá	HPLC-MS	12	201 EC	Riesgo aumentado de actividad clínica (IHB \geq 5)
(Haifer, y otros, 2019)	2019	Prospectivo	Australia	HPLC-MS	20	54 EC	No asociación 25(OH)D y actividad de la EC aunque sí con 24,25(OH) $_2$ D
(Lopez-Muñoz, y otros, 2019)	2019	Retrospectivo	España	ELISA	$<$ 15 15-30	85 (60 EC/25CU)	Asociación de 25(OH)D y CF en EC y CU y PCR con CU. Riesgo aumentado de brotes, escalada de tto, esteroides y hospitalizaciones

25 (OH)D: 25-hidroxivitamina D **CDAI:** Crohn disease activity index **CF:** Calprotectina fecal

SIBDQ: cuestionario corto calidad de vida EII **PCR:** proteína C reactiva **SIBDQ:** cuestionario corto calidad de vida EII **VSG:** velocidad de sedimentación globular **SCCAI:** Índice clínico simple de la colitis ulcerosa

PMS: Score Mayo parcial **EII:** Enfermedad inflamatoria intestinal **HPLC-MS:** Cromatografía líquida de alto rendimiento asociada a espectrometría de masas **RIA:** Radioinmunoensayo **IHB:** Índice de Harvey-Bradshaw

1.3.6. ASOCIACIÓN DE VITAMINA D CON CONSUMO DE RECURSOS SANITARIOS EN LA EII

Tres estudios, uno de ellos prospectivo (Kabanni, y otros, 2016) y otros dos retrospectivos, (Ananthakrishnan, y otros, Normalization of plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease, 2013) (Lopez-Muñoz, y otros, 2019) incluyendo a más de 4000 pacientes con EII, han puesto de manifiesto la asociación de niveles deficientes de vitamina D con un mayor número de hospitalizaciones, cirugías relacionadas con la EII, uso de analgésicos, esteroides y biológicos, y mayor realización de tomografías computarizadas.

1.3.7. INFLUENCIA DE VITAMINA D EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO CON AGENTES FRENTE AL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA EN LA EII

Algunos trabajos recientes han estudiado la influencia de los niveles de vitamina D en la probabilidad de respuesta a agentes frente al factor de necrosis tumoral alfa y la durabilidad de la misma. En dos de ellos, el incremento precoz de la concentración de vitamina D se asoció a una respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con EII, tanto en EC como en CU (Ham, y otros, 2014) (Zator, y otros, 2014).

Además, un estudio retrospectivo en 384 pacientes con EII tratados con infliximab asignó una probabilidad de casi 3 veces de alcanzar remisión en los 3 primeros meses a los pacientes con niveles adecuados de vitamina D pretratamiento (Winter, y otros, 2017). La mayor durabilidad del tratamiento biológico se ha asociado en un trabajo realizado en 101 pacientes con EII a la presencia de niveles de vitamina D ≥ 75 nmol/l.

Por otra parte, la presencia de niveles muy bajos de vitamina D (< 4 ng/ml) se han

relacionado con una mayor ocurrencia de efectos adversos en pacientes en tratamiento biológico (Santos-Antunes, Nunes, Lopes, & Macedo, 2016). Todos estos datos, parecen sugerir que una evaluación y posterior optimización del estatus de vitamina D previa al inicio del tratamiento biológico podría actuar como un adyuvante que contribuyera al éxito del mismo.

1.3.8. VITAMINA D COMO AGENTE TERAPÉUTICO EN LA EII

Actualmente, el uso de la vitamina D en pacientes con EII está confinado a la profilaxis y/o tratamiento de alteraciones del metabolismo óseo, bien inducidas por la propia actividad de la enfermedad o por el efecto deletéreo de algunos fármacos como los glucocorticoides.

La observación acumulada de la asociación de la deficiencia de vitamina D con variables clínicas, pronósticas y de consumo de recursos, ha impulsado la realización de estudios de intervención experimentales.

Los primeros estudios de intervención realizados en pacientes con EII adolecían de defectos metodológicos y escasa potencia para evaluar el objetivo primario (Yang, y otros, 2013). Jorgensen llevó a cabo un ensayo en 108 pacientes con EC a los que se asignaba a tratamiento diario durante 3 meses con vitamina D3 (1200 UI) o placebo. No hubo diferencias en la tasa de recaídas clínicas entre ambos grupos (Jorgensen, y otros, 2010). En otro ensayo aleatorizado en 27 pacientes con EC se demostró un descenso en el CDAI en el grupo de intervención (2000 UI vitamina D3) aunque no en la concentración de calprotectina fecal (Raftery, y otros, 2015).

Un grupo iraní llevó a cabo un ensayo clínico en 90 pacientes con CU con la peculiaridad de una administración única de 300.000 UI de vitamina D3. El incremento medio final de 25 (OH)

• CAPÍTULO I •

Introducción

D en el grupo tratado fue de 40.8 ng/ml objetivándose una reducción significativa en el nivel de PCR (Sharifi, Hosseinzadeh-Attar, Vahedi, & Nedjat, 2016).

Recientemente, un estudio de intervención llevado a cabo por Garg usando un esquema de administración de vitamina D basado en objetivos, ha orientado sobre el posible umbral de concentración de vitamina D que se debería alcanzar para obtener sus propiedades inmunomoduladoras. En él, a 10 pacientes con enfermedad activa (5 CU/10 EC) y concentración de vitamina D < 30 ng/l, se les administró durante 12 semanas vitamina D líquida con un objetivo de 40-50 ng/ml (dosis usadas 5000-10000 UI/día). El incremento medio de la concentración de vitamina D fue de 20 ng/ml. La suplementación consiguió una reducción de CDAI en EC y SCCAI aunque sin cambios en la concentración de calprotectina fecal (Garg, y otros, 2018).

Por último, en un ensayo clínico aleatorizado en 145 pacientes con EII (74 CU/71 EC) a los que se le administró 150000 UI de vitamina D3 oral, no se registraron diferencias en los índices clínicos de actividad (Mayo score/ CDAI) o en los parámetros biológicos de actividad con respecto al grupo placebo. (Tan, y otros, 2018).

Un reciente meta-análisis en el que se evaluaban 18 ensayos clínicos (n= 908 pacientes) mostró que la intervención mediante la administración de vitamina D mejoró significativamente la concentración de 25(OH)D con respecto al grupo control [7,85 ng/ml, IC (5.52, 10.18, $p < .000001$]. Esta diferencia en las concentraciones fue significativamente superior en los pacientes suplementados con mayores dosis sin registrarse diferencias en la tasa de efectos adversos. Si bien, el tratamiento con vitamina D redujo la tasa de recidiva clínica con respecto al grupo control, no se observaron diferencias entre los grupos de alta y baja dosificación de vitamina D. De forma global, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas

entre el grupo de tratamiento y el grupo control en lo que respecta a parámetros biológicos de inflamación como la velocidad de sedimentación globular y PCR altamente sensible (Li, Chen, Wang, Zhang, & Gong, 2018).

Las características, diseño y resultados de los principales ensayos clínicos aleatorizados que han evaluado la efectividad de la suplementación de vitamina D en pacientes con EII se muestran en la **tabla 27**.

TABLA 27
Estudios de intervención mediante suplementación de vitamina D en la EII (elaboración propia)

Autor (año)	Nº pacientes (EC/CU)	Intervención	Dosis vitamina D (UI)	Grupo control	Duración intervención (meses)	Incremento medio 25 (OH)D (ng/ml)	Efectos de la intervención
(Jorgensen, y otros, 2010)	108 EC	VitD3 oral diaria	1.200	Placebo	3	10,8	Disminución no significativa de la tasa de recidiva
(Yáng, y otros, 2013)	18 EC	VitD3 oral diaria	5.000	Ninguno	6	28	Descenso significativo CDAI y PCR, incremento sIBDQ, ausencia de cambios en actividad física (IPAQ)
(Raftery, y otros, 2015)	27 EC	VitD3 oral diaria	2.000	Placebo	3	9,2	Descenso CDAI, CF sin cambios
(Dadaei, y otros, 2015)	108 (16EC/92CU)	VitD3 oral semanal	50.000	Tto. distinto a vitD	3	52,4	Concentración de infliximab sin modificación
(Sharifi, Hosseinzadeh - Attar, Vahedi, & Nedjat, 2016)	90 CU	VitD3 intramuscular dosis única	300.000	Placebo	3	7,5	Descenso de PCR
(Garg, y otros, 2018)	10 (5EC/5CU)	VitD3 oral con ajuste de dosis / 4semanas	10.000	Ninguno	3	20,8	Descenso CDAI y SCCAI, no cambios en CF
(Mathur, Naing, Mills, & Limsui, 2017)	18 CU	VitD3 oral diaria	4.000	2000 UIVitD3	3	16,8	Descenso PCR pero no de score Mayo parcial, incremento sIBDQ
(Narula, Cooray, & Anglin, 2017)	34 EC	VitD3 oral diaria	10.000	1000 UIVitD3	12	34,8	No disminución de recaídas clínicas
(Tan, y otros, 2018)	145 (71EC/74CU)	VitD3 oral trimestral	150.000	Placebo	12	EC 12,47 CU 17,47	No modificación índices clínicos (CDAI, Mayo score) ni parámetros biológicos (VSG, PCR)
(Jun, y otros, 2019)	70 (29EC/41CU)	Vit D3 oral diaria	1.000	Ninguno	6	EC 22,69 CU 24,20	Ausencia mejoría niveles de PCR y PMS tras suplementación

25 (OH)D: 25-hidroxivitamina D **CDAI:** Crohn disease activity index **CF:** Calprotectina fecal

SIBDQ: cuestionario corto calidad de vida EII **PCR:** proteína C reactiva **SIBDQ:** cuestionario corto calidad de vida EII **VSG:** velocidad de sedimentación globular **SCCAI:** Índice clínico simple de la colitis ulcerosa

PMS: Score Mayo parcial

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS

3
4
5
6
7
8
9

2

3

4

5

6

7

8

9



• CAPÍTULO 2 •

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (englobadas bajo la denominación EII) son sin lugar a dudas, dos de las entidades del campo de la gastroenterología con mayor incremento en su incidencia y prevalencia en las últimas décadas.

Se trata de enfermedades crónicas, inmunomediadas y complejas, tanto en su fisiopatología como en el manejo terapéutico. Afectan mayoritariamente a personas en la edad productiva de la vida, impactando de forma notable en el desarrollo adecuado de sus potencialidades y la calidad de vida relacionada con la salud. Los costes directos e indirectos que genera la EII son elevados y suponen un verdadero desafío sociosanitario para los distintos sistemas de salud.

Por otra parte, no existen datos sólidos de que el advenimiento de las nuevas opciones de tratamiento médico de la EII (fundamentalmente las terapias biológicas) hayan supuesto una modificación ostensible de la historia natural de la enfermedad. Por ello, son necesarias nuevas modalidades terapéuticas o tratamientos adyuvantes a los ya existentes.

En la introducción, hemos expuesto la evidencia acumulada procedente de estudios básicos y clínicos acerca de la influencia de la vitamina D sobre la salud gastrointestinal y, más en concreto, sobre la inmunidad innata y adaptativa.

Se ha descrito que la prevalencia de deficiencia de vitamina D en la EII puede ser elevada, aunque variable en las distintas latitudes. Además, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con la génesis de la EII, la actividad clínica, biológica y endoscópica de la enfermedad, así como la calidad de vida relacionada con la salud. Sin embargo, dichas asociaciones no han sido constantes en los diferentes trabajos.

Otros estudios han puesto de manifiesto la correlación del déficit de vitamina D con un mayor consumo de recursos sanitarios y con una mayor durabilidad de la respuesta al tratamiento biológico.

Por último, datos incipientes relacionan la deficiencia de vitamina con la presencia de síntomas psicológicos y fatiga en pacientes con EII.

Hasta ahora, en nuestro país ningún estudio ha evaluado la prevalencia de

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

deficiencia de vitamina D en los pacientes con EII. Este aspecto puede tener relevancia para determinar la repercusión del problema en nuestro medio y el potencial diseño de estrategias de cribado y manejo de este déficit vitamínico.

Además, la mayoría de estudios en la literatura mundial que han pretendido evaluar la asociación de la deficiencia de vitamina D y la actividad de la EII adolecen de la utilización de índices clínicos y parámetros biológicos séricos como la proteína C reactiva, obteniendo resultados desiguales.

Sólo cinco trabajos han empleado datos objetivos de inflamación intestinal (calprotectina fecal), un parámetro que se correlaciona mejor con la actividad endoscópica e incluso histológica que los índices clínicos o reactantes de fase aguda séricos.

En base a la revisión bibliográfica realizada y las consideraciones anteriormente reseñadas, el presente trabajo pretende determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en una serie de pacientes ambulatorios con EII en nuestra área de salud, así como la asociación de dicho déficit con la actividad clínica y biológica, incluyendo parámetros específicos de inflamación intestinal.

Además se pretenden caracterizar los factores de riesgo que contribuyen a esta deficiencia con especial atención a la exposición y protección solar evaluadas mediante cuestionarios autocumplimentados.

Para concluir, se evalúa la relación existente entre la deficiencia de vitamina D en la EII y calidad de vida, síntomas psicológicos y otras variables de importancia en el manejo de estos pacientes (consumo de esteroides, hospitalizaciones, ingresos y cirugía relacionada con la enfermedad).

Las hipótesis de trabajo a verificar en esta tesis doctoral son:

- La prevalencia de niveles deficientes e insuficientes de vitamina D es elevada en los pacientes con EII de nuestra área de salud.
- La concentración de vitamina D sérica se asocia con la actividad clínico-biológica de la enfermedad.



· CAPÍTULO 3 ·

O B J E T I V O S

3

1
2
3
4
5
6
7
8
9



• CAPÍTULO 3 •

O B J E T I V O S

3.1. Objetivos principales

- Determinar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en una serie de pacientes ambulatorios con EII de nuestra área de salud.
- Evaluar si existe una asociación entre la deficiencia de vitamina D y la actividad clínica y biológica de la EII (índices clínicos, parámetros biológicos y de inflamación intestinal).

3.2. Objetivos secundarios

- Caracterizar los factores de riesgo de deficiencia de vitamina D en una serie de pacientes ambulatorios con EII, con especial interés en la exposición y protección solar.
- Conocer si existe una relación entre la concentración de vitamina D y la calidad de vida relacionada con la salud en una serie de pacientes ambulatorios con EII de nuestra área de salud.
- Establecer si hay una asociación entre la concentración de vitamina D, síntomas psicológicos y la actividad física en una serie de pacientes ambulatorios con EII.
- Investigar la relación entre la concentración de vitamina D, utilización de recursos sanitarios (hospitalizaciones y cirugías) y otras variables relevantes en el curso de la EII (utilización de corticoides y brotes de actividad) en una serie de pacientes ambulatorios.

• **TESIS DOCTORAL** •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad



MATERIAL Y MÉTODOS

4

1
2
3
4
5
6
7
8
9



• CAPÍTULO 4 •

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Ámbito geográfico y fecha de realización del estudio

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Regional Universitario de Málaga (Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo - Sección de Enfermedad Inflamatoria Intestinal) durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo 2016 y el 30 de abril de 2017.

Se trata de un centro hospitalario de tercer nivel que en el caso de la especialidad de Aparato Digestivo atiende a una población de referencia de aproximadamente 510.000 habitantes. El área geográfica de la población atendida está comprendida entre las latitudes 36° 18' y 37° 17' Norte. El número de horas de sol anuales supera ligeramente las 3000 horas (datos del Instituto Nacional de Estadística).

4.2. Sujetos del estudio

4.2.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio estuvo constituida por pacientes diagnosticados de EII en seguimiento habitual en la consulta monográfica de enfermedad inflamatoria intestinal, la cual está integrada en la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo del Hospital Regional Universitario de Málaga.

4.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de edad.
- Seguimiento ambulatorio habitual y residencia en la provincia de Málaga.
- Diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o colitis indeterminada) de más de 3 meses de evolución según criterios

estandarizados (Lennard-Jones, 1989)
(**tabla 12**).

- Capacidad para entender y cumplimentar la hoja de información y cuestionarios del estudio.
- La ingesta de suplementos de vitamina D no fue una causa de exclusión.

4.2.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Diagnóstico previo de enfermedad celiaca asociada a la EII.
- Diagnóstico previo de síndrome de intestino corto.
- Tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos el mes previo.
- Insuficiencia hepática moderada-severa o sujetos con aumento de GOT/GPT >1,5 LSN. No se incluyen en este apartado sujetos con hígado graso sin datos de disfunción hepatocelular.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Tratamiento con anticonvulsivantes y tuberculostáticos.

4.3. Métodos

4.3.1. DISEÑO Y VARIABLES DEL ESTUDIO

Estudio observacional unicéntrico de tipo transversal. Entre las variables de estudio se distinguieron:

- Variables clínico-demográficas

Las variables clínico-demográficas se obtuvieron mediante entrevista clínica, exploración física y revisión del historial clínico durante la visita de consulta en la que se comprobó que el paciente satisfizo los criterios de inclusión.

En la **tabla 28** mostramos las variables recogidas:

TABLA 28

Variables clínico-demográficas del estudio

(Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

Variable	Categorías / Unidades
Edad	Años
Etnia	Caucásica, árabe, negra
Fototipo	Clasificación de Fitzpatrick (Fototipos I-6)
Tabaquismo	Fumador actual, exfumador, nunca fumador
Índice de masa corporal	Peso (kg) / talla (m2)
Tipo de EII	EC / CU
Tiempo de evolución EII	Años
Tratamientos de la EII	Mesalazina Esteroides Inmunosupresores Biológicos
Cirugía previa relacionada con la EC	Sí / No
Tipo de resección quirúrgica	Ileal aislada Ileocecal Ileon + colon derecho
Cirugía previa relacionada con la EC (último año)	Sí / No
Brotos de actividad (último año)	Sí / No
Uso de esteroides (último semestre)	Sí / No
Ingresos hospitalarios relacionados con la EII en el último año	Sí / No
Localización de CU (Montreal)	E2: Colitis distal E3: Pancolitis
Localización de EC (Montreal)	L1: ileon L2: colónica L3: ileocólica L4: tracto digestivo superior
Fenotipo de EC (Montreal)	B1: inflamatorio B2: estenosante B3: fistulizante
Enfermedad perianal	Ausencia/Presencia

• Variables analíticas

Las determinaciones de las variables bioquímicas incluidas en este estudio estaban presentes en la cartera de servicios de la Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga. Dichas determinaciones formaban parte del perfil analítico rutinario de los pacientes en seguimiento ambulatorio de la consulta monográfica de EII.

En la **tabla 29** se muestran las variables analíticas empleadas en este trabajo.

TABLA 29

Variables analíticas del estudio

(Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

Variable	Unidades
Hemoglobina	g/dl
Plaquetas	mm ³
Leucocitos	mm ³
Creatinina	mg/dl
Urea	mg/dl
Proteína C reactiva	mg/L
Albúmina	g/L
Calprotectina fecal	mcg/g
25-hidroxivitamina D	ng/dl
Parathormona	pg/dl

4.3.2. DETERMINACIÓN BIOQUÍMICA DE VITAMINA D. ESTATUS DE VITAMINA D

La 25OHD sérica se cuantificó mediante inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (Cobas® e-602, Roche, Suiza, calibrador estándar internacional NIST SRM 2972). Para cada muestra se obtuvo un volumen de sangre de 2 – 2.5 ml para obtener un mínimo de 0.7 – 1 ml de suero en tubo seco (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

A continuación, la muestra se centrifugó y se decantó el suero para su posterior análisis. De acuerdo con los criterios de la Endocrine Society, los niveles de 25OHD inferiores a 20 ng/ml fueron considerados deficientes; los valores entre 20 y 29,9 ng/ml, insuficientes; y adecuados los superiores a 30 ng/ml. Se distinguió la estación de la determinación, considerándose como invierno el periodo noviembre-abril y como verano el intervalo mayo-octubre.

4.3.3. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA EII, ACTIVIDAD FÍSICA, CALIDAD DE VIDA Y SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS

Para evaluar la actividad clínica de los pacientes utilizamos el índice de Mayo Parcial en la CU (ANEXO 1) y el índice de Harvey-Bradshaw (IHB) en la EC (ANEXO 2). De acuerdo con los principales ensayos pivotaes de aprobación de fármacos biológicos consideramos un nivel de PCR \geq 10 mg/dl indicativo de actividad biológica (Colombel, y otros, 2007).

En la medición de la CF se utilizó un test de ELISA (Calprest® Eurospital, Trieste, Italia). Calprest mostró valores que oscilaban entre 15,6 mcg/g y 500 mcg/g. En pacientes con valores > 500 mcg/g se realizaron posteriormente diluciones apropiadas de las muestras que permitieron obtener valores superiores a 1.000 mcg/g.

De acuerdo a un reciente estudio en nuestra latitud y con el mismo método

• CAPÍTULO 4 •

Material y métodos

comercial de CF, utilizamos 170 mcg/g como punto de corte para diferenciar desde el punto de vista biológico entre enfermedad activa y remisión (Vázquez-Morón, Pallarés-Manrique, Machancoses, Ramos Lora, & Ruiz Frutos, 2017).

En la medición de la calidad de vida se utilizó el cuestionario reducido de calidad de vida en la EII (CCVEII-9) en su versión española (Alcalá, Casellas, Fontanet, Prieto, & Malagelada, 2014) (ANEXO 3).

Los síntomas psicológicos se evaluaron mediante la escala de depresión y ansiedad hospitalaria (HADS) (ANEXO 4). HADS usa una escala tipo Likert con 4 posibilidades de respuesta que van desde 0 hasta 3 para evaluar de manera situacional la ansiedad y la depresión. La puntuación total en cada subescala de 7 preguntas se obtiene sumando los ítems correspondientes, en un rango de 0-21. A mayor puntuación, más altos niveles de ansiedad y depresión. En nuestro estudio, como la mayoría de trabajos, consideramos una puntuación de >8 como ansiedad y depresión, y >11 como ansiedad y depresión graves (Mikocka-Walus, Pittet, Rossel, & von Kanel, 2016).

El cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) en su versión española y reducida fue el utilizado para evaluar el nivel de actividad física (ANEXO 5). La forma corta del IPAQ ha sido recomendada especialmente cuando el objeto de investigación es la monitorización poblacional. Esta versión no permite establecer una valoración detallada de la actividad física en cada uno de los ámbitos de la vida cotidiana, pero integra aspectos de todos ellos, posibilitando registrar los valores en tiempo total y consumo calórico.

Ambas versiones evalúan tres características específicas de actividad: intensidad (leve, moderada o vigorosa), frecuencia (medida en días por semana) y duración (tiempo por día). La actividad de intensidad moderada se considera como aquella que produce un incremento moderado en la respiración, frecuencia

cardíaca y sudoración por lo menos durante 10 minutos continuos y la actividad vigorosa, como la que produce un incremento mayor de las mismas variables, durante 10 minutos o más. El cálculo de la actividad física se obtuvo en METS (múltiplos de la tasa metabólica basal) (Rodríguez-Muñoz, Corella, Abarca-Sos, & Zaragoza, 2017).

4.3.4. DEFINICIÓN DE SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D Y ESTIMACIÓN DE LA INGESTA DIETÉTICA DE VITAMINA D

Se consideró que un paciente estaba suplementado con vitamina D si durante el último mes había realizado tratamiento diario con al menos 800 UI de vitamina D.

Con la ayuda de una experta en dietética y basándonos en un cuestionario diseñado y empleado en población española, los pacientes cumplimentaron una encuesta dietética semanal de ingesta de vitamina D (Vaqueiro, y otros, 2007) (ANEXO 6).

Los resultados fueron introducidos en la aplicación informática Dietstat® v.2.0 obteniéndose la ingesta diaria de vitamina D en microgramos.

4.3.5. EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN Y PRÁCTICAS DE PROTECCIÓN SOLAR

Para medición de la exposición solar se utilizó una versión traducida al castellano del Sun Exposure Questionnaire (ANEXO 7).

Este cuestionario validado en población sana italiana de mediana edad, permite de forma sencilla la obtención de una estimación cuantitativa de la exposición solar basándose en el tiempo de exposición solar (0= ≤5 min, 1=5-30 min y 2= ≥30 min) y piel expuesta al sol (1= cara y manos, 2= brazos, 3=piernas y 4= baño de sol) (Hanwell, y otros, 2010).

La exposición solar diaria se obtiene mediante el producto del tiempo por

la superficie corporal (rango 0-8) y la exposición semanal mediante la suma de todos los días de la semana (0-56) (Sham, y otros, 2015).

Para conocer los hábitos de protección solar cotidianos, nos basamos en el cuestionario de consenso de Glanz (ANEXO 8), seleccionando 5 preguntas (uso de crema de protección solar, uso de camiseta de manga larga, uso de gorra o sombrero, uso de gafas de sol y permanencia en la sombra de forma más o menos habitual) en un día soleado (Glanz, y otros, 2008). La respuesta a cada pregunta podía oscilar entre una puntuación de 1 (en absoluto uso protección) a 5 (siempre la uso) con una puntuación total de 5 a 25 puntos.

4.4. Plan de trabajo

La consulta monográfica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de la UGC de Aparato Digestivo del Hospital Regional Universitario de Málaga fue el lugar en el que, de forma voluntaria, se procedió a reclutar a los pacientes que quisieron participar en el estudio.

Tras la lectura por los pacientes de la hoja de información de estudio, responder a cuantas cuestiones plantearan en relación al mismo y comprobar que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, el investigador obtuvo la firma del consentimiento informado. La selección de los pacientes fue consecutiva. Una vez firmado el consentimiento informado, se registraban el mismo día las variables clínico-demográficas y antropométricas, se procedía a una revisión de la historia clínica y se facilitaban los cuestionarios del estudio (cuestionario reducido de calidad de vida en la EII, escala de depresión y ansiedad hospitalaria, cuestionario internacional de actividad física (IPAQ) en su versión española y reducida, Sun Exposure Questionnaire, hábitos de protección solar cotidianos y encuesta dietética semanal de ingesta de vitamina D).

Todas estas actividades fueron realizadas por el investigador principal del estudio, el facultativo especialista en Aparato Digestivo Raúl Vicente Olmedo Martín.

Una semana después, tras la cumplimentación de los cuestionarios, los pacientes se realizaron la analítica de sangre para la determinación de las variables bioquímicas. La UGC de Laboratorio dio el visto bueno al procedimiento que básicamente consistía en las determinaciones rutinarias de seguimiento ambulatorio en consulta de EII.

El reclutamiento de los pacientes tuvo lugar del día 1 de marzo 2016 al 30 de abril de 2017.

4.5. Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, las variables continuas se presentaron mediante la media y desviación típica en caso de normalidad o como mediana y rango intercuartílico en caso contrario. Las variables cualitativas se expresaron mediante su distribución de frecuencias.

Se estimaron las prevalencias junto con sus intervalos de confianza al 95%. La comprobación de la normalidad se realizó mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Para el análisis de asociación entre variables cualitativas se aplicó el test de Chi-cuadrado con la corrección de Fisher en su caso. El análisis de las diferencias entre variables cuantitativas continuas en dos grupos independientes se hizo mediante la prueba t de Student, o bien, mediante la correspondiente prueba de Mann-Whitney en el caso no paramétrico.

El estudio de las diferencias entre variables cuantitativas en tres grupos independientes se realizó mediante el test ANOVA si la distribución era normal, o de Kruskal-Wallis si no se cumplía ese supuesto.

A su vez, se realizaron contrastes a posteriori, para los cuales se empleó la corrección de Bonferroni. Para evaluar los factores de riesgo de deficiencia de vitamina D en la serie completa, se realizó una regresión logística binaria multivariante.

La correlación entre variables cuantitativas se realizó mediante la prueba del coeficiente de correlación de Pearson cuando las variables siguieron una distribución normal o la Rho de Spearman en el caso no paramétrico.

Para determinar las variables que se asociaron o no a la presencia de una

exposición solar baja se realizó regresión logística multivariada, ajustando por aquellas variables que resultaron significativas en el análisis bivariado.

El análisis se llevó a cabo con el software estadístico R Project versión 3.4.4. con la colaboración, asesoramiento y supervisión de Doña Rita Pérez González y Doña Marta Cuntín, profesionales del ECAI (Estructura Común de Apoyo a la Investigación) de Asesoramiento Metodológico y Estadístico del Instituto de Biomedicina de Málaga (IBIMA) y de Biostatech (Área de Asesoramiento, Formación e I+D+I), respectivamente.

4.6. Aspectos éticos

Al tratarse de un estudio observacional no supuso ninguna intervención ni riesgo para los participantes, salvo el derivado de las molestias asociadas a la extracción de la muestra de sangre. Este estudio se inició tras la aprobación por el Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga en su reunión de 26 de Febrero de 2015 (ANEXO 9).

Todos los pacientes, que cumplieran los criterios de inclusión, de forma libre y voluntaria, tras leer y comprender la hoja de información del estudio, dieron su consentimiento informado por escrito para la inclusión en el mismo (ANEXO 10).

La garantía de la confidencialidad de la información se aseguró mediante las siguientes acciones:

- Los datos que pudieran identificar a un paciente se mantuvieron separados del resto de informaciones clínicas recogidas en la historia clínica o distintos cuestionarios del estudio.
- Cada participante del estudio contó con un código de identificación en la base de datos electrónica utilizada.
- Las bases de datos del estudio estuvieron protegidas mediante códigos electrónicos que limitaron el acceso únicamente a los investigadores.
- El tratamiento y análisis de la información se realizó de forma agregada y en ninguna ocasión de manera individual.

El proyecto cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica.



R E S U L T A D O S

5

1
2
3
4
5
6
7
8
9



R E S U L T A D O S

5.1. Características clínico-biológicas y demográficas

5.1.1. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO. FLUJOGRAMA.

En base a los criterios de inclusión y exclusión descritos en el apartado Material y Métodos, 289 pacientes consecutivos con diagnóstico de EII según criterios estandarizados y en seguimiento ambulatorio habitual en la consulta monográfica, fueron invitados a participar en este estudio.

Cuarenta de estos pacientes no fueron incluidos para análisis. Las causas de la exclusión fueron: negativa a participar (n = 10), edad < 18 años (n = 4), barrera idiomática o incapacidad para leer-comprender cuestionarios (n = 10), intestino corto (n = 2), gestación o lactancia (n = 3), consumo de antiinflamatorios no esteroideos (n = 4), alteración del perfil hepático (n = 2), enfermedad celiaca

asociada (n = 1), insuficiencia renal (n = 3) y tratamiento con anticonvulsivantes (n = 1) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

El flujograma de los pacientes del estudio se muestra en la **Figura 2**.

5.1.2. VARIABLES CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

Se incluyeron para análisis 150 pacientes con EC y 74 pacientes con CU. Además se realizó un subanálisis de calidad de vida, síntomas psicológicos, ingesta de vitamina D y exposición solar en los 149 pacientes que entregaron los cuestionarios (42 CU/107 EC).

5.1.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS, ANTROPOMÉTRICAS Y HÁBITOS TÓXICOS

La mediana de edad de los pacientes con EC fue significativamente inferior a la de los pacientes con CU [36 vs 42,6 años; $p=0.002$]. No se observaron diferencias

• TESIS DOCTORAL •

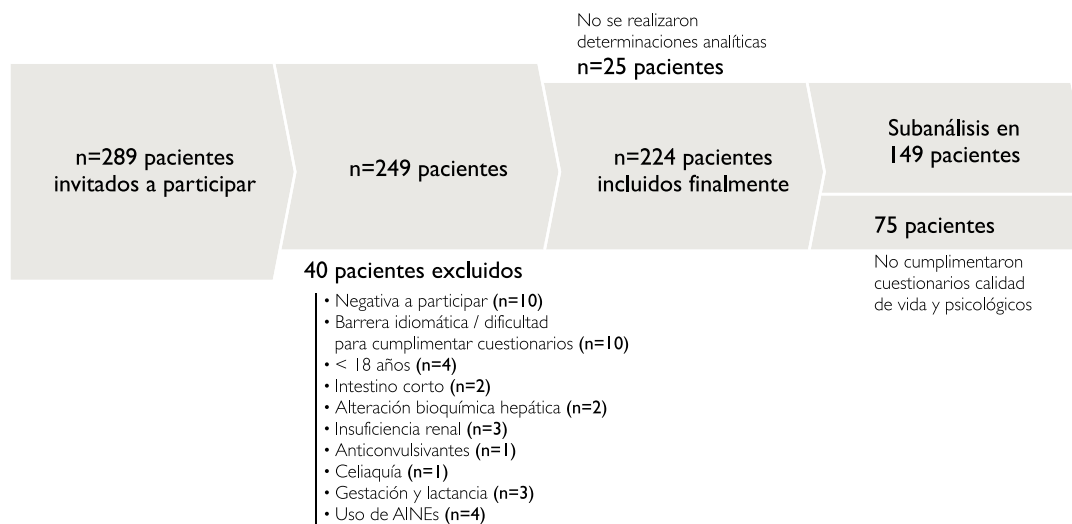
Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

en cuanto a sexo, etnia e índice de masa corporal entre ambas entidades. Un mayor porcentaje de pacientes con CU fue clasificado como fototipo II [19% vs 6%; $p=0.02$]. La proporción de pacientes fumadores activos fue significativamente

superior en el grupo de EC [23% vs 7%; $p=0.002$] (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

FIGURA 2

Flujograma de pacientes participantes en el estudio
(Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)



5.1.2.2. CARACTERÍSTICAS DE LA EII Y CONSUMO DE RECURSOS

La mediana de duración de la EII en años no difirió entre los pacientes con EC y CU [6,25 vs 5,5; $p=0,58$]. Un 58,1% de los pacientes con CU y un 53,3% con EC habían presentado brotes de actividad en el último año. Sólo un 15% y 16% de los pacientes habían estado hospitalizados en relación a la CU y EC en el último año, respectivamente.

El porcentaje de pacientes con actividad clínica en el momento del estudio no difirió entre CU y EC [25,7% vs 30%, $p=0,53$]. Considerando únicamente enfermedad activa en base a marcadores fecales de inflamación intestinal un 21,6% de pacientes con CU y un 24% de pacientes con EC se definieron como

activos. Un 12% de los pacientes con CU y un 11% de pacientes con EC presentaron concentraciones de PCR superiores a 10 mg/L ($p=0,83$). El 23% de pacientes con CU y el 19% de pacientes con EC habían utilizado esteroides en el último semestre. La localización mayoritaria en la CU fue la extensa E3 (61%). En el caso de la EC, un 45% de pacientes presentó localización ileocolónica, siendo el fenotipo predominante el inflamatorio (60%). Un 27,3% de los pacientes tuvo a su vez afectación perianal. Un 40% de los pacientes con EC había sido sometido al menos a una cirugía resectiva (mayoritariamente resección ileocecal) y un 9% se había operado en el último año.

En cuanto al tratamiento, un porcentaje de pacientes con EC significativamente superior estaba en tratamiento biológico

• CAPÍTULO 5 •

Resultados

[42% vs 20%; $p=0.001$] e inmunosupresor [50% vs 33%; $p=0.02$] en relación a los pacientes con CU (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

en los pacientes con EC [24,38(14,15) vs 30,2 (15,68); $p=0.002$] (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019). **Figura 3.**

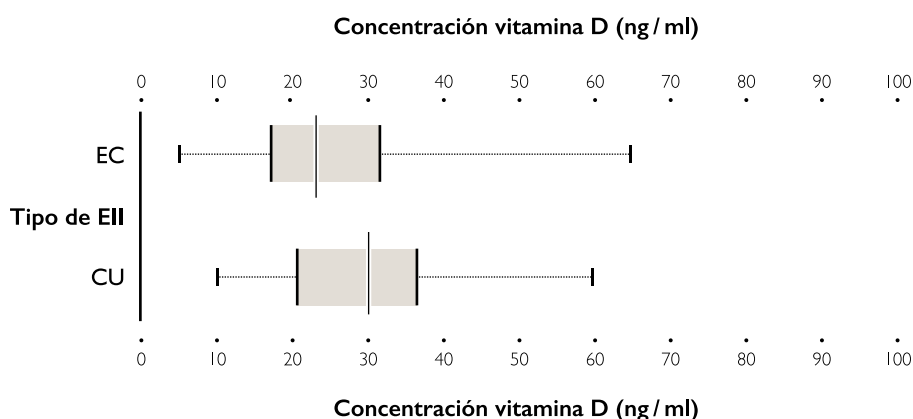
El porcentaje de pacientes que estaba recibiendo suplementos de vitamina D fue idéntico en ambas entidades (8%).

5.1.2.3. CONCENTRACIÓN DE VITAMINA D Y USO DE SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS

La mediana de concentración de vitamina D en ng/ml fue significativamente inferior

FIGURA 3

Diagrama de cajas de las medianas de concentración de vitamina D en EC y CU (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)



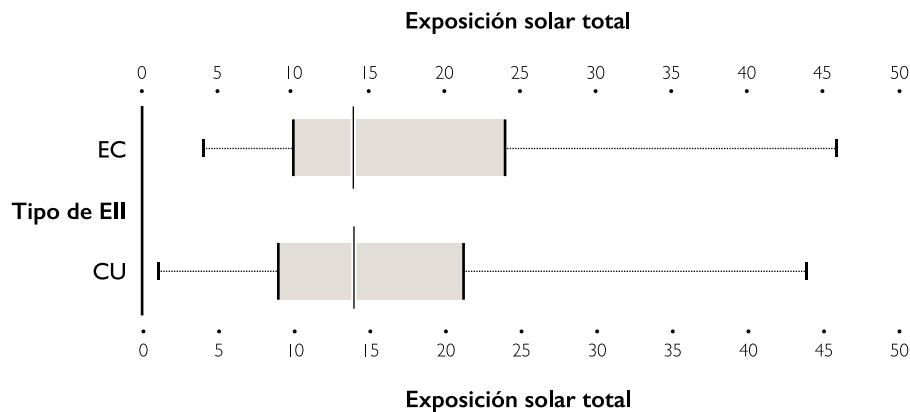
5.1.2.4. EXPOSICIÓN Y PROTECCIÓN SOLAR E INGESTA DIETÉTICA DE VITAMINA D

Las medianas de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario de exposición solar y en sus dos subcomponentes (tiempo en el exterior y piel expuesta) no difirieron de forma significativa en los pacientes con EC y CU (**Figuras 4, 5 y 6**).

La mediana de la ingesta dietética de vitamina D diaria en microgramos fue superior en los pacientes con CU con respecto a la los pacientes con EC [5,33(6,7) vs 3,69(3,3); $p=0.06$], aunque de forma no significativa.

FIGURA 4

Diagrama de cajas de las medianas de puntuación del cuestionario exposición solar en EC y CU (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)



5.1.2.5. CALIDAD DE VIDA, ACTIVIDAD FÍSICA Y VARIABLES PSICOLÓGICAS

No existieron diferencias entre las medianas de las puntuaciones del cuestionario corto de calidad de vida entre CU y EC [65,15(13,1) vs 63,9(11,8); $p=0,76$].

Del mismo modo, las medianas obtenidas en las puntuaciones totales y las subescalas ansiedad y depresión del HADS fueron similares en las dos entidades.

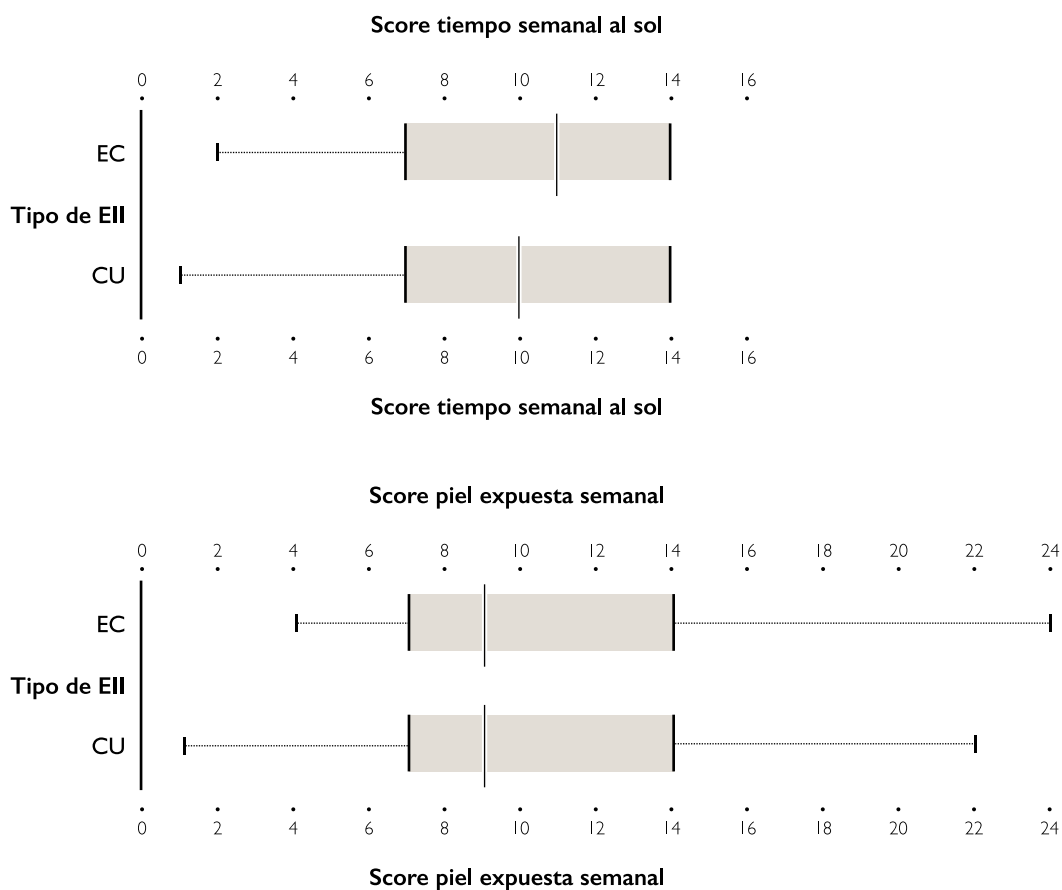
La actividad física en METS registrada en los pacientes con CU fue algo inferior a la presentada por los pacientes con EC, sin alcanzar la significación estadística [2010(2476) vs 2148(2049); $p=0,84$] (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

• CAPÍTULO 5 •

Resultados

FIGURAS 5 y 6

Diagrama de cajas de medianas de puntuación tiempo semanal al sol y piel expuesta
(Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)



La **tabla 30** resume la totalidad de las variables anteriormente reseñadas desglosadas por tipo de EII.

TABLA 30

Variables clínico-demográficas, calidad de vida, psicológicas, protección / exposición solar e ingesta de vitamina D en EC y CU (Olmedo Martín, González Molero, Olveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

Variables	CU (n = 74)	EC (n = 150)	p
Edad (años)*	42,67 (18,14)	36 (17,69)	0,002
Sexo, n (%)			0,89
Mujer	38 (51,4)	74 (49,3)	
Hombre	36 (48,6)	76 (50,7)	
Etnia, n (%)			0,62
Caucásica	73 (98,7)	143 (95,3)	
Árabe	1 (1,3)	6 (4)	
Negra		1 (0,7)	
Fototipo (Fitzpatrick) n(%)			0,02
I	1 (1,4)	1 (0,7)	
II	14 (18,9)	9 (6)	
III	58 (78,4)	136 (90,7)	
IV	1 (1,4)	3 (2)	
V	0	0	
VI	0	1	
IMC†	25,34 ± 4,42	24,18 ± 4,13	0,05
IMC > 25 (kg/m²), n (%)	36 (48,6)	55 (36,7)	0,11
Evolución (años)*	5,5 (8,95)	6,25 (8,91)	0,584
Brotos último año, n (%)	43 (58,1)	80 (53,3)	0,57
Tabaquismo activo, n (%)	5 (6,8)	35 (23,3)	0,002
Extensión CU, n (%)			
E2	29 (39,2)		
E3	45 (60,8)		
Localización EC, n (%)			
Ileal		58 (38,7)	
Colónica		24 (16)	
Ileocolónica		68 (45,3)	
Comportamiento EC, n (%)			
Inflamatorio		90 (60)	
Estenosante		34 (22,6)	
Fistulizante		26 (17,4)	
Enfermedad perianal, n (%)		41 (27,3)	
Actividad clínica, n (%)			0,53
Remisión	55 (74,3)	104 (68,7)	
Activa	19 (25,7)	46 (30,7)	
PCR (mgr/l), n (%)			0,83
< 10	65 (87,8)	133 (88,7)	
> 10	9 (12,2)	17 (11,3)	
Calprotectina fecal (mcg/g), n (%)			0,74
< 170	58 (78,4)	114 (76)	
> 170	16 (21,6)	36 (24)	
Medicación actual, n (%)			
Esteroides	6 (8,1)	12 (8)	1
AZA/MTX/6-MP	25 (33,8)	76 (50,7)	0,02
Biológicos	15 (20,3)	63 (42)	0,001
Intervención quirúrgica previa, n (%)			
Resección ileocecal		61 (40,6)	
Resección ileal		44	
Resección ileal + colon derecho		10	
		7	
Suplementos vitamina D	6 (8,1)	12 (8)	1
Vitamina D (ng/ml)*	30,2 (15,68)	24,38 (14,15)	0,002
Variables	CU (n = 42)	EC (n = 107)	p
Puntuación CCVEII-9*	65,15 (13,1)	63,9 (11,8)	0,76
HADS (Ansiedad)*	8 (8)	7 (7)	0,56
HADS (Depresión)*	5 (7)	5 (6)	0,43
Cuestionario exposición solar *	14 (12)	14 (14)	0,29
Tiempo semanal exterior*	10 (7)	11 (7)	0,77
Piel expuesta al sol semanal	9 (7)	9 (7)	0,83
Cuestionario protección solar*	12,8 (4)	13 (4)	0,8
Ingesta diaria vitamina D* (mcg/d)	5,33 (6,7)	3,69 (3,3)	0,064
Actividad física (IPAQ versión corta)	2010 (2476)	2148 (2049)	0,84

* Mediana (rango intercuartílico). † Media ± desviación típica; n (%): frecuencia absoluta (porcentaje) IMC: índice de masa corporal; HADS: escala ansiedad-depresión hospitalaria; CCVEII: cuestionario corto calidad de vida; PCR: proteína C reactiva

5.1.2.6. VARIABLES BIOQUÍMICAS

estudio, según la entidad de EII considerada, con excepción de la vitamina D.

La tabla 31 muestra los niveles analíticos de los diferentes parámetros analizados en este

TABLA 31

Variables cuantitativas del estudio en EC y CU

(Ohmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

Variable	Unidades	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa	p
Hemoglobina	g/dl	13,54±1,41	13,56±1,41	0,92
Plaquetas	mm ³	257000 (102000)	239500 (95250)	0,51
Leucocitos	mm ³	6520 (3210)	6600 (2775)	0,96
PCR	mg/L	2,9 (2,1)	2,9 (1,9)	0,47
Paratohormona	pg/dl	40,25 (24,5)	39,5 (22,4)	0,7
Calcio corregido	mg/dl	9,4±0,48	9,34±0,64	0,7
Fósforo	mg/dl	3,5±0,5	3,43±0,53	0,4
Fosfatasa Alcalina	U/L	63 (30)	59 (23)	0,06
Proteínas totales	g/dl	7,3 (0,6)	7,25 (0,6)	0,52
Albumina	g/L	4,2 (0,6)	4,2 (0,6)	0,44
Creatinina	mg/dl	0,76 (0,26)	0,8 (0,31)	0,06
Urea	mg/dl	30 (11)	32 (9)	0,09
Calprotectina fecal	mcg/g	83,5 (137)	48,75 (117)	0,03

* Los valores se muestran como media ± desviación típica si la variable sigue una distribución normal y mediana (rango intercuartílico) en el resto de variables

La mediana de los niveles de CF en los pacientes con EC fue significativamente superior a la de los pacientes con CU. El resto de variables cuantitativas de actividad inflamatoria, nutricionales y de metabolismo fosfocálcico no difirieron entre EC y CU.

5.2. Prevalencia de deficiencia de vitamina D

vitamina D. Hasta un 68% de los pacientes con EC presentó niveles deficientes o insuficientes de vitamina D, con un 33,3% (25-41) de deficiencia y un 38% (30-46) de insuficiencia (**Figura 7**). Un 3.3% (5/150) de pacientes con EC exhibió deficiencia severa (<10 ng/ml).

La prevalencia de deficiencia, insuficiencia y niveles adecuados de 25OHD con sus intervalos de confianza tanto en la serie completa, como separados por entidad, se muestran en la **tabla 32**.

La prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D (intervalo de confianza 95%) en la serie completa fue de un 29% (23-35) y 34,4% (28-43), respectivamente.

Globalmente sólo un 36% de los pacientes mostró unos niveles adecuados de

TABLA 32

Prevalencia de deficiencia, insuficiencia y niveles adecuados de vitamina D (intervalo de confianza 95%) en la serie completa, EC y CU (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

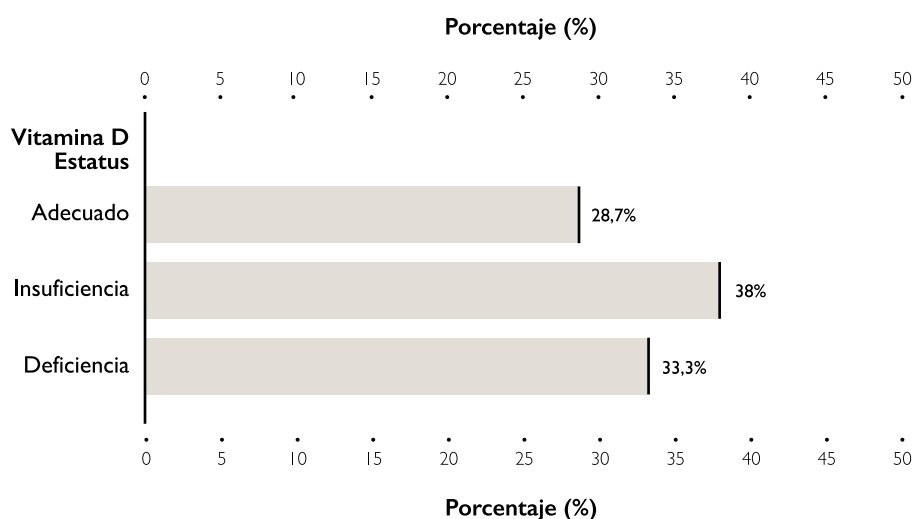
Serie completa (n=224)		
Estatus vitamina D (ng/ml)	n(%)	Intervalo confianza 95%
Deficiencia (<20)	65(29)	[22,85% , 35,18%]
Insuficiencia (20-29,9)	77(34,4)	[27,93% , 34,38%]
Adecuado (≥30)	82(36,6)	[30,07% , 43,13%]
Enfermedad de Crohn (n=150)		
Estatus vitamina D (ng/ml)	n(%)	Intervalo confianza 95%
Deficiencia (<20)	50(33,3)	[25,45% , 41,21%]
Insuficiencia (20-29,9)	57(38)	[29,89% , 46,1%]
Adecuado (≥30)	43(28,7)	[21,09% , 36,23%]
Colitis ulcerosa (n=74)		
Estatus vitamina D (ng/ml)	n(%)	Intervalo confianza 95%
Deficiencia (<20)	15(20,3)	[10,43% , 30,10%]
Insuficiencia (20-29,9)	20(27)	[16,23% , 37,82%]
Adecuado (≥30))	39(52,7)	[21,09% , 36,23%]

• CAPÍTULO 5 •

Resultados

FIGURA 7

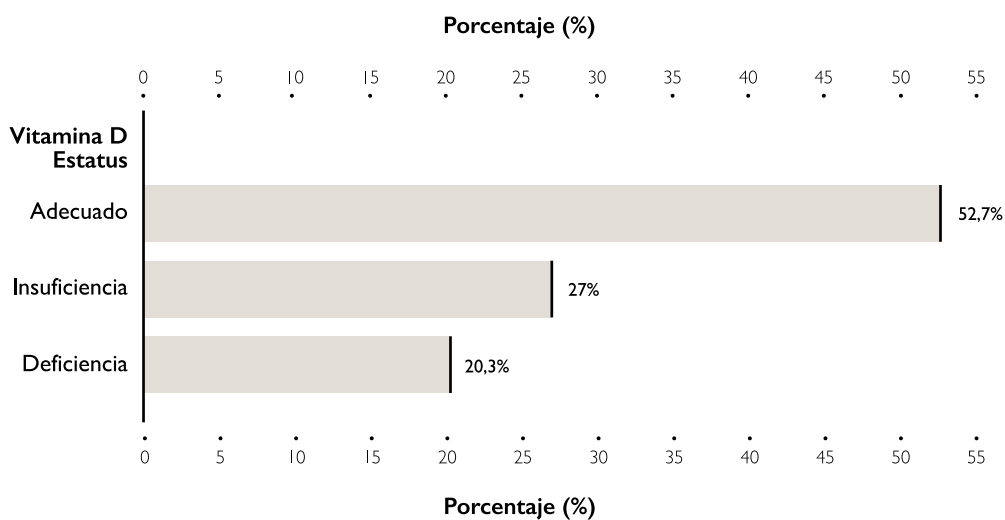
Prevalencia de deficiencia, insuficiencia y concentración adecuada de vitamina D en pacientes con EC (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)



En CU, en un 20,3% (10-30) de los pacientes se obtuvieron valores deficientes y un 27% adicional (16-38) presentó valores insuficientes (**Figura 8**).

FIGURA 8

Prevalencia de deficiencia, insuficiencia y concentración adecuada de vitamina D en pacientes con CU (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)



• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

La prevalencia de deficiencia de vitamina D en EC en nuestro estudio fue significativamente superior a la registrada en CU ($p=0,002$). Además, la mediana de 25OHD de los pacientes con EC fue significativamente inferior a la de los pacientes con CU (24,38 [14,38] ng/ml vs. 30,20 [15,83] ng/ml, $p = 0,002$) (Olmedo

Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019). No existieron diferencias en cuanto al porcentaje de determinaciones de 25OHD ($p=0,1$) en invierno o verano entre las dos entidades (Tabla 33).

TABLA 33

Porcentaje de determinaciones analíticas de vitamina D en la serie completa, EC y CU (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

Estación determinación	Serie completa n(%)	Enfermedad de Crohn n(%)	Colitis ulcerosa n(%)
Verano	118(52,7)	84(56)	34(45,9)
Invierno	106(47,3)	66(44)	40(54,1)

Se observó un efecto estacional, con una media de 25OHD inferior en invierno que en verano, tanto en EC ($21,53 \pm 9,22$ ng/ml vs. $29,11 \pm 11,93$ ng/ml, $p < 0,001$) como en CU ($26,51 \pm 11,11$ vs. $34,76 \pm 9,6$, $p < 0,001$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019) (Figuras 9 y 10).

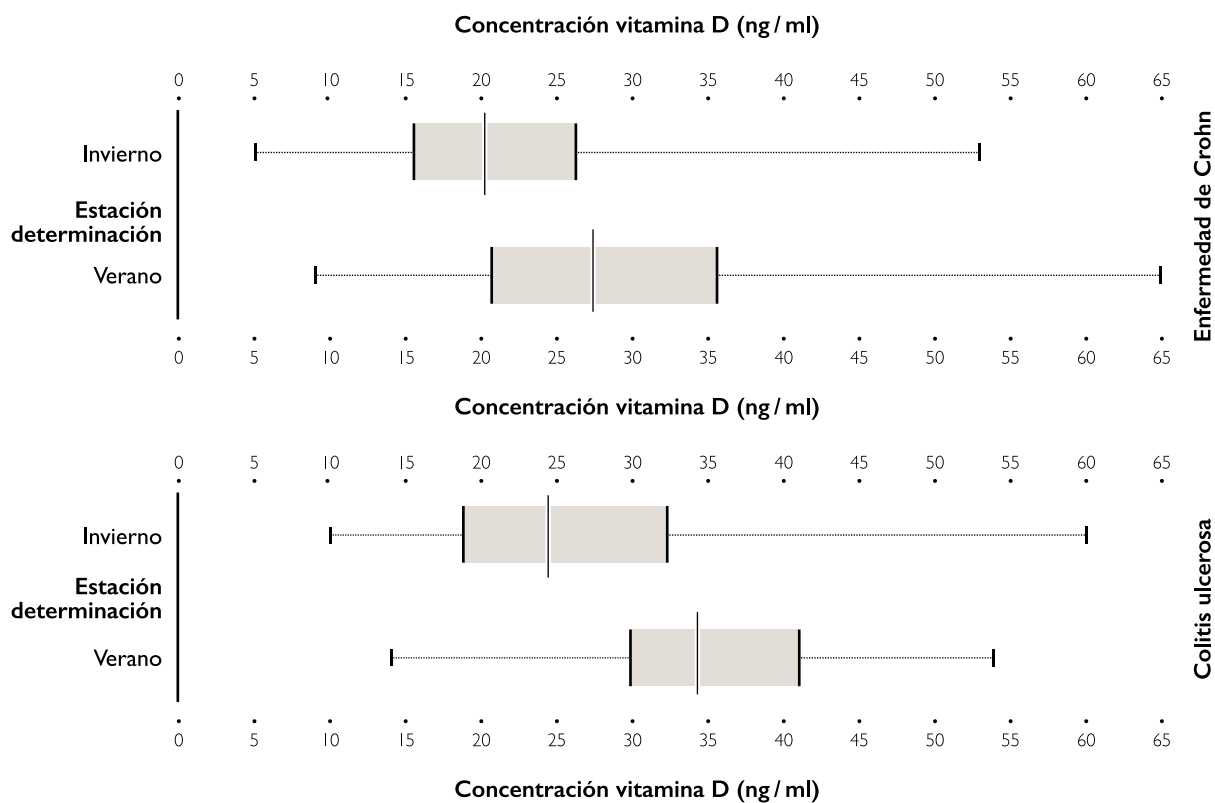
Además, la proporción de pacientes con deficiencia de vitamina D en el periodo invernal fue superior a la registrada en verano tanto en EC (48,5% vs. 21,4%, $p < 0,001$) como en CU (35,2% vs. 6%, $p = 0,002$).

· CAPÍTULO 5 ·

Resultados

FIGURAS 9 y 10

Diagrama de cajas donde se muestra la concentración media de vitamina D según la estación considerada (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).



5.3. Relación de vitamina D con variables demográficas y consumo de recursos: análisis bivalente

5.3.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS, TABAQUISMO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL

No se observó asociación entre la concentración de 25OHD y la edad, duración de la enfermedad, tabaquismo activo o índice de masa corporal (IMC). En los pacientes con CU, la proporción de pacientes de sexo masculino con deficiencia de 25OHD fue significativamente inferior que la de las mujeres ($p = 0,02$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

5.3.2. ACTIVIDAD CLÍNICA Y PARÁMETROS BIOLÓGICOS

La proporción de pacientes con deficiencia de vitamina D fue mayor en pacientes con actividad clínica de acuerdo al IHB y Mayo parcial, tanto en la serie completa ($p < 0,001$) como en ambas entidades por separado (EC $p < 0,001$; CU $p = 0,008$).

Además, se observó un descenso significativo en la concentración de CF a medida que se ascendía en la categoría de 25OHD sérica, tanto en la serie completa ($p = 0,002$) como en la EC ($p = 0,026$).

La mediana de concentración de CF en el grupo de pacientes con EC y 25OHD < 20 ng/ml fue casi el doble de la de los pacientes con niveles > 30 ng/ml (56 [88,5] mcg/g vs. 108,25 [180,5] mcg/g, $p = 0,01$) (Olmedo

Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

En CU, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de CF ($p = 0,39$) **Figuras 11 y 12.**

En la serie completa se apreció una diferencia significativa entre las medianas de PCR entre los distintos subgrupos ($p = 0,04$), siendo la mediana de PCR en el subgrupo con concentración deficiente de 25OHD superior a la del grupo con niveles adecuados (2,9 [3,8] mg/l vs. 2,9 [0,2] mg/l, $p = 0,001$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

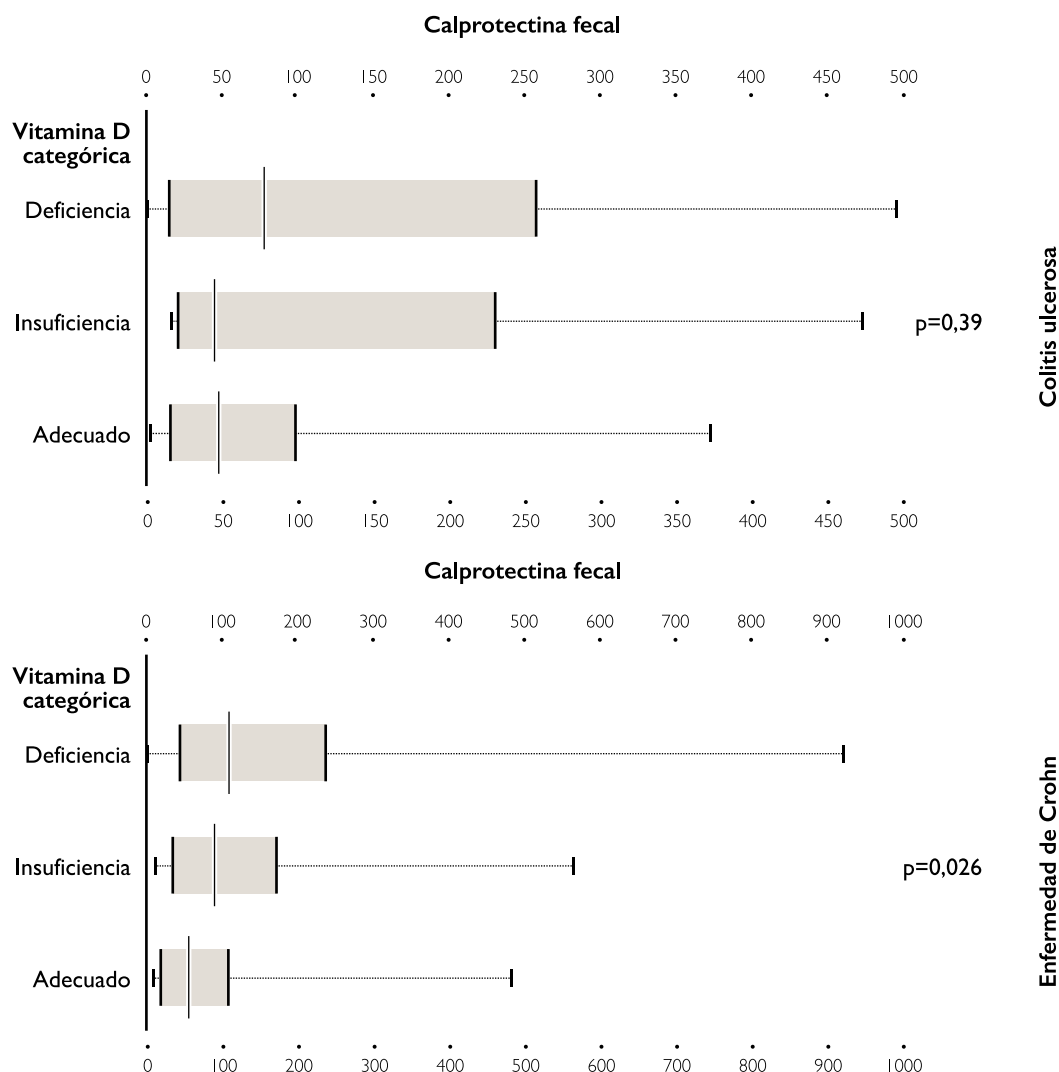
Considerando EC y CU por separado, no se registraron diferencias significativas entre las medianas de PCR entre los diferentes subgrupos de concentración de 25OHD.

• CAPÍTULO 5 •

Resultados

FIGURAS 11 y 12

Diagrama de cajas donde se muestra la mediana de concentración de calprotectina fecal según el estatus de vitamina D en CU (arriba) y EC (abajo) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).



Para un mayor análisis, estudiamos la concentración de 25OHD de acuerdo a la actividad biológica de la enfermedad según PCR y CF.

En EC, la mediana de 25OHD en el grupo de pacientes con CF > 170 mcg/g fue significativamente inferior a la observada en pacientes con valores inferiores a 170 mcg/g (21 [10,44] ng/ml vs. 25,45 [15,16] ng/ml; $p=0,03$).

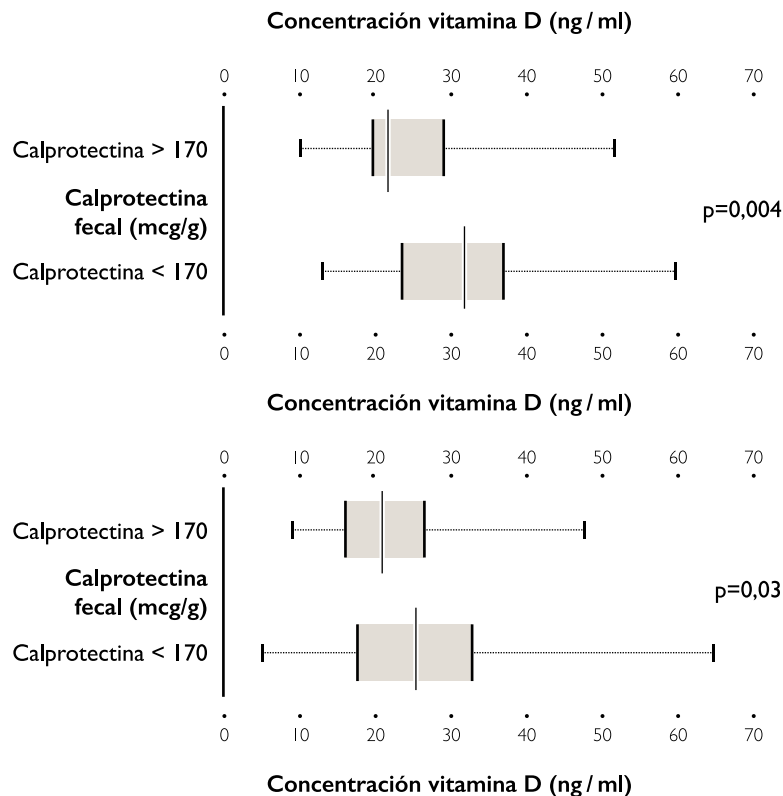
De igual forma, en CU se objetivó una media significativamente inferior de 25OHD en pacientes con CF >170 mcg/g con respecto a pacientes con valores inferiores (23,04 ± 10,34 ng/ml vs. 32,14 ± 10,68 ng/ml; $p=0,004$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019) (Figuras 13 y 14).

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

FIGURAS 13 y 14

Medianas de concentración de vitamina D atendiendo a la concentración de calprotectina fecal en pacientes con CU (arriba) y EC (abajo)
(Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)



Aunque la mediana y media de 25OHD entre los pacientes con valores de PCR superiores a 10 mg/l fueron inferiores a la de los pacientes con PCR inferior a 10 mg/l en EC (21[12] vs 24,72 [15]; p=0,64) y CU (24,12 ±9 vs 31,16±11; p=0,07), no se alcanzó la significación estadística (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

5.3.3. FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (CLASIFICACIÓN DE MONTREAL) E INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS PREVIAS

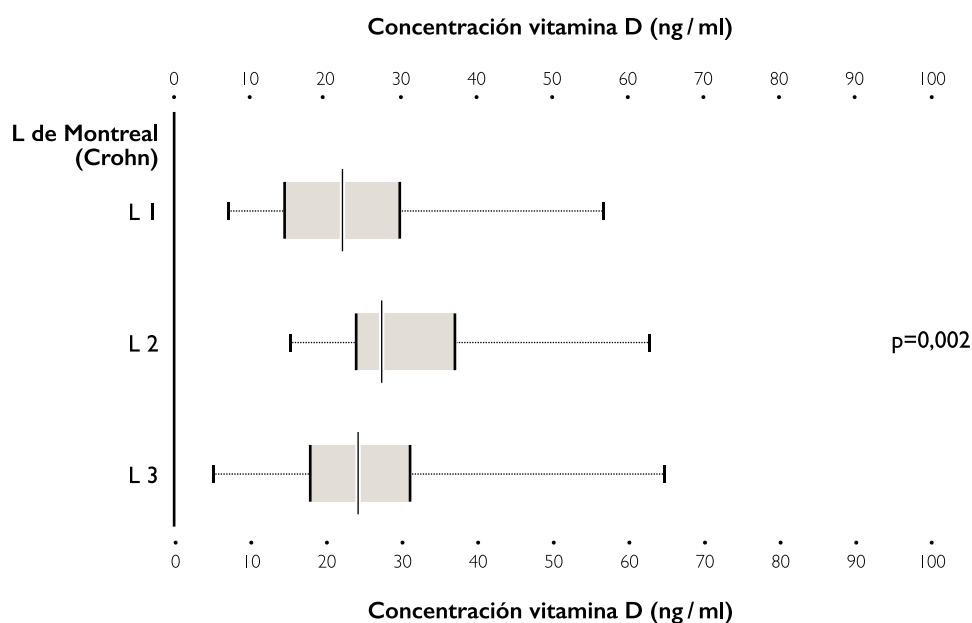
Los pacientes con EC e intervenciones quirúrgicas previas presentaron una

mediana de concentración de 25OHD inferior a la de los pacientes no operados (23,31 [13,47] ng/ml vs. 25,47 [15,27] ng/ml; p = 0,022) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

La mediana de concentración de 25OHD fue significativamente inferior en pacientes con EC y afectación ileal aislada en comparación con los que presentaban afectación exclusivamente colónica (22,26 [14,56] ng/ml vs. 27,45 [12,57] ng/ml; p = 0,002). Estos datos se muestran en la **figura 15** (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

FIGURA 15

Diagrama de cajas de las medianas de concentración de vitamina D según la localización en los pacientes con EC (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).



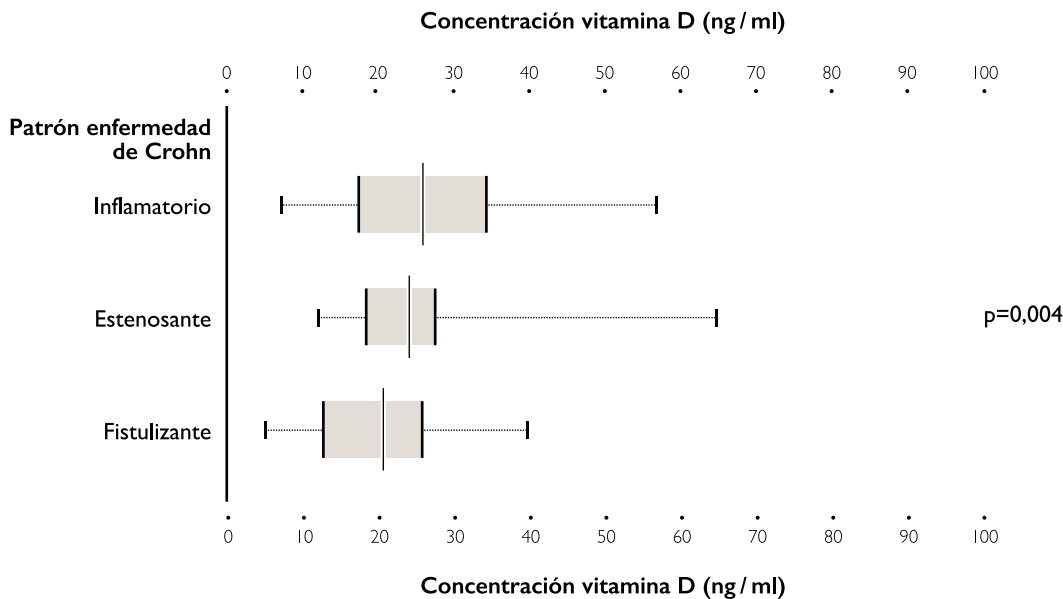
No se registraron diferencias en relación a la presencia de enfermedad perianal (24,72 [13] vs 23,9[15] ng/ml; $p = 0,85$). La localización de la CU no influyó en la media de concentración de 25OHD en ng/ml (29,8 \pm 11,15 vs 30,6 \pm 11,3 $p = 0,75$). La edad al diagnóstico no se asoció significativamente con la concentración de vitamina D en EC ($p = 0,21$) ni en la CU ($p = 0,38$).

Con respecto al fenotipo de la EC, se observaron medianas significativamente inferiores de 25OHD en el patrón fistulizante con respecto al inflamatorio (20,17 [11,73] ng/ml vs. 25,94 [16,23] ng/ml; $p = 0,004$) y al estenosante (20,17 [11,73] ng/ml vs. 24,13 [8,89] ng/ml; $p = 0,004$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

Figura 16.

FIGURA 16

Concentración de vitamina D en los distintos fenotipos de pacientes con EC
(Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).



5.3.4. TRATAMIENTOS DE LA ENFERMEDAD, USO DE ESTEROIDES E INGRESOS HOSPITALARIOS

En CU y EC no hubo diferencias en la proporción de pacientes en tratamiento biológico, inmunosupresor, corticoideo o con suplementos de vitamina D. Globalmente, una mayor proporción de pacientes con deficiencia de 25OHD se encontraba en tratamiento biológico con respecto al grupo de niveles adecuados (39,7% vs 28,2% $p = 0,03$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

La proporción de pacientes con uso de esteroides en el último semestre fue mayor en los grupos con niveles insuficientes o deficientes en la serie completa ($p = 0,01$) y en CU ($p = 0,001$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

La proporción de pacientes que habían ingresado en el último año a causa de la EII

fue significativamente mayor en los grupos de pacientes con estatus de vitamina D deficiente o insuficiente, tanto en la serie completa de pacientes ($p = 0,01$) como en el grupo de pacientes con CU ($p = 0,003$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019). En todos los pacientes suplementados, la vitamina D se asoció al consumo concomitante de esteroides.

5.3.5. CALIDAD DE VIDA, ACTIVIDAD FÍSICA Y SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS

Si bien la media de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario corto de calidad de vida en los pacientes con enfermedad de Crohn fue ligeramente inferior en los pacientes con concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D con respecto a los pacientes con niveles adecuados, dichas diferencias no fueron significativas ($p=0,9$).

En la serie completa ($p=0,78$) y en los

• CAPÍTULO 5 •

Resultados

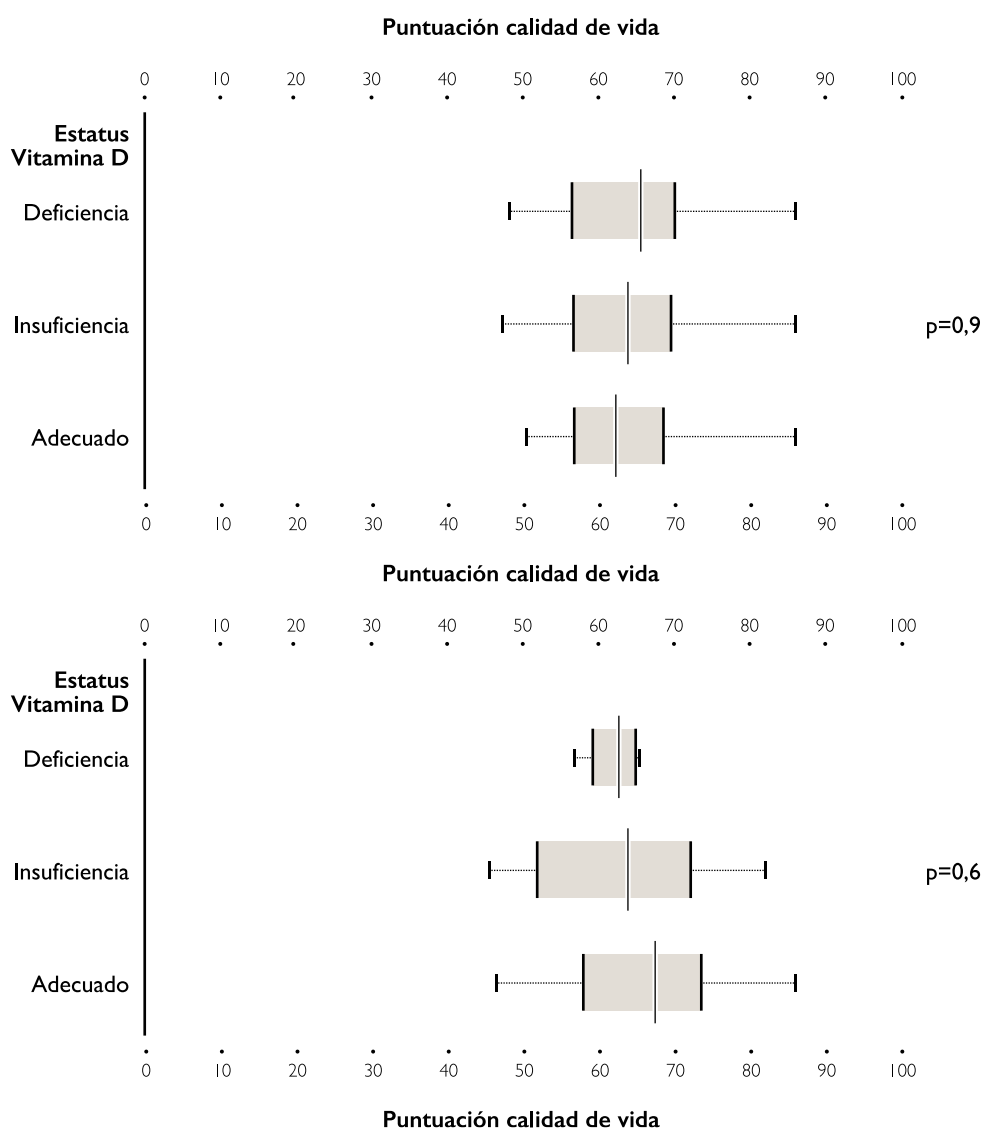
pacientes con CU ($p=0,6$) también se evidenciaron resultados similares (Figuras 17 y 18) (Olmedo Martín,

González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

FIGURAS 17 y 18

Diagrama de cajas de las medianas de puntuaciones en el cuestionario corto de calidad de vida de la EII en pacientes con EC (arriba) y CU (abajo)

(Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).



En lo que se refiere a la actividad física, no se objetivaron diferencias significativas entre la medianas de la puntuaciones del cuestionario de actividad física en METS obtenidas en los pacientes en remisión clínica con respecto

a los pacientes activos clínicamente (2.106 [2.746,5] vs. 1.950 [1.587,8]; $p = 0,17$).

A su vez, no se encontraron diferencias en la media de las puntuaciones del cuestionario

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

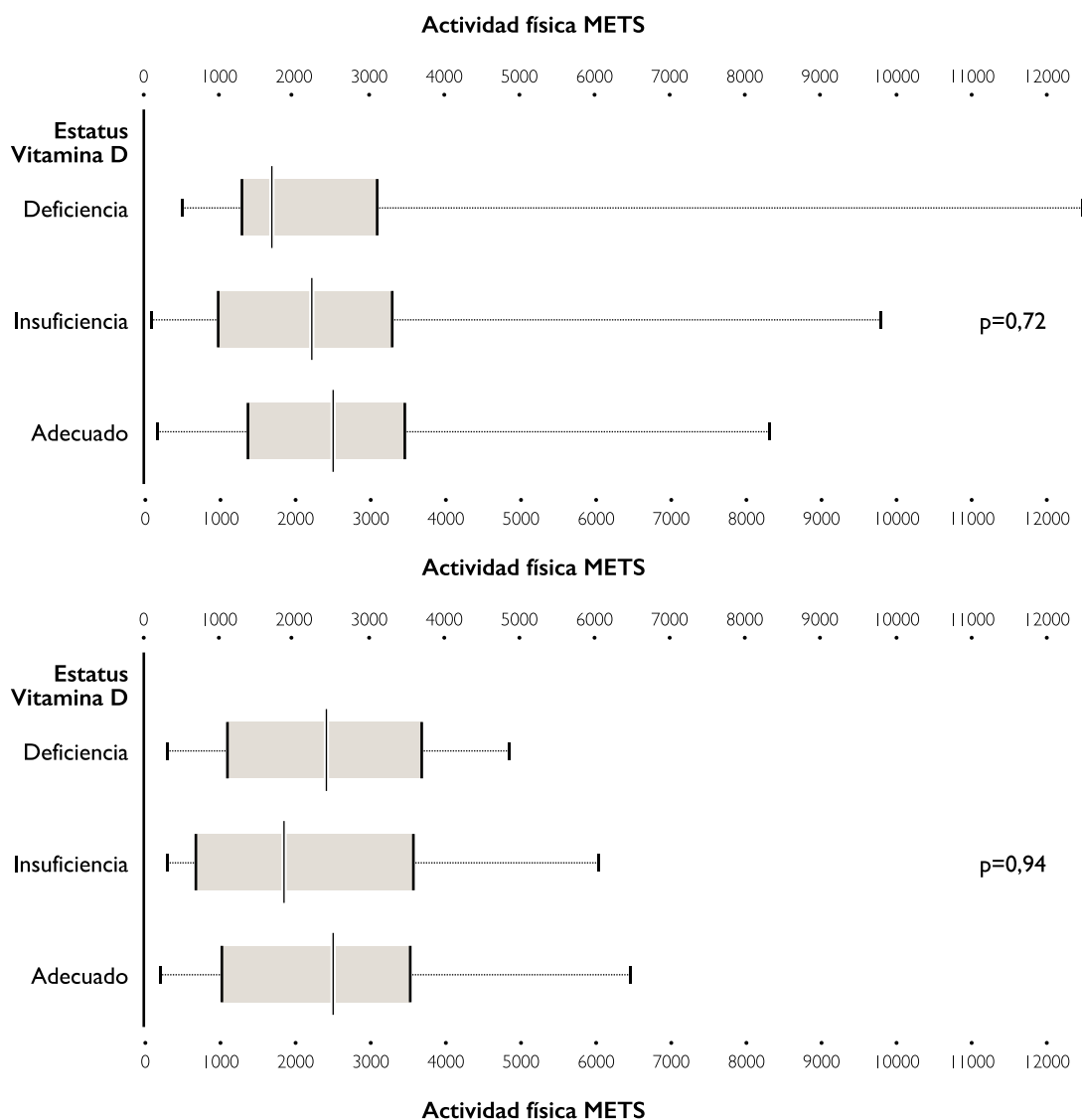
de actividad física entre las distintas categorías de concentración de 25OHD, tanto en EC como en CU (Figuras 19 y 20) (Olmedo

Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

FIGURAS 19 y 20

Medianas de puntuación del cuestionario internacional de actividad física según estatus de vitamina D en pacientes con EC (arriba) y CU (abajo)

(Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).



La asociación entre la concentración de 25OHD y las variables psicológicas tampoco fue significativa. Así, las medianas de puntuación total del cuestionario de ansiedad y depresión

hospitalaria, así como sus dos subpuntuaciones (HADS-ansiedad y HADS-depresión) fueron muy similares en los subgrupos de pacientes con vitamina D adecuados, insuficientes o

deficientes, tanto en la serie completa, como en EC o CU por separado (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

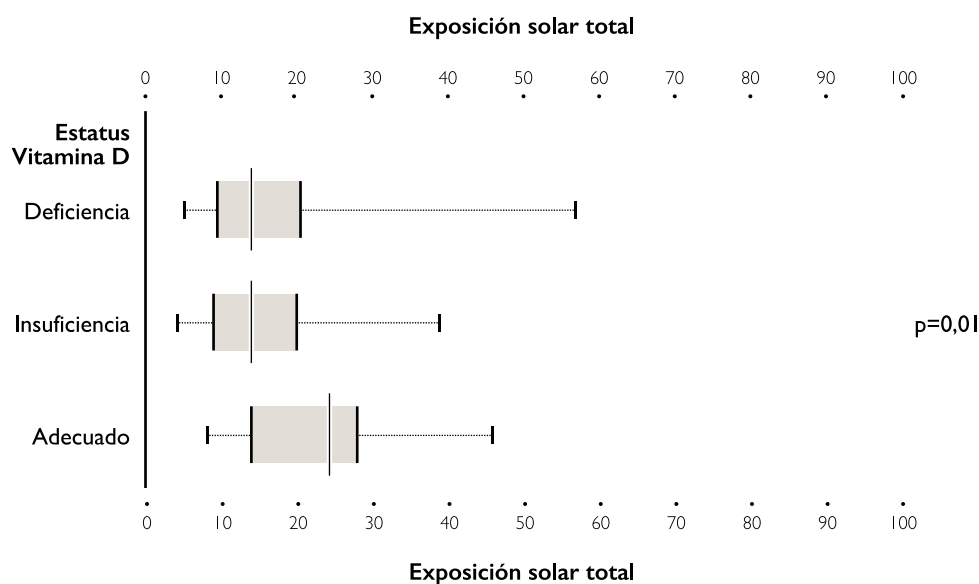
5.3.6. EXPOSICIÓN Y PROTECCIÓN SOLAR, INGESTA DE VITAMINA D Y USO DE SUPLEMENTOS DE VITAMINA D

En el grupo de pacientes con EC, la mediana de puntuación del cuestionario

de exposición solar obtenida en el subgrupo con niveles de adecuados de vitamina D [24(14)] fue significativamente superior ($p=0,01$) a la de los pacientes con niveles insuficientes [14(9,5)] o deficientes [14(10)] (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019) (Figura 21).

FIGURA 21

Medianas de puntuaciones del cuestionario de exposición solar según estatus de vitamina D en pacientes con EC
(Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).



En la serie completa, la mediana de exposición solar fue también superior en el grupo de niveles adecuados de vitamina D pero sin llegar a la significación estadística ($p=0,07$).

El tiempo de exposición solar semanal (uno de los componentes del cuestionario de exposición solar) no mostró asociación con los niveles adecuados de vitamina D en la totalidad de los pacientes ($p=0,26$), en EC ($p=0,14$) o CU ($p=0,9$).

Tampoco las prácticas de protección solar, evaluadas mediante la puntuación obtenida en el cuestionario empleado, se asociaron con las concentraciones de vitamina D en los distintos subgrupos de pacientes con EC o CU.

La mediana de ingesta diaria dietética de vitamina D no mostró asociación significativa con los niveles séricos de vitamina D en la serie completa ($p=0,23$) (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez,

• TESIS DOCTORAL •

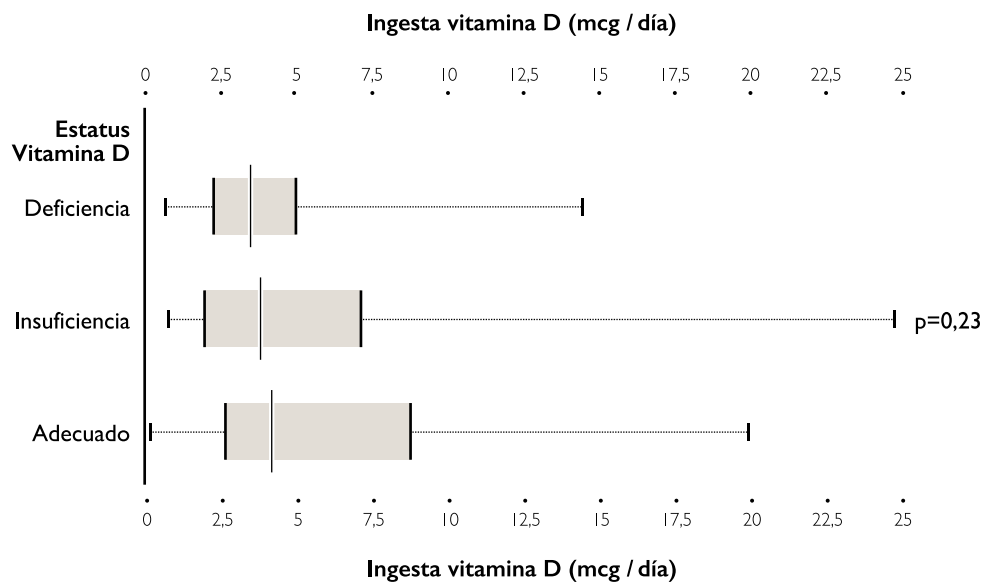
Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:

factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019) **Figura 22.**

FIGURA 22

Diagrama de cajas de las medianas de ingesta de vitamina D según estatus de vitamina D (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).



Al considerar por separado los pacientes con CU, la media de ingesta diaria de vitamina D fue inferior, aunque no de forma significativa en el grupo con niveles deficientes de vitamina D ($p=0,12$). Los mismos resultados fueron observados en los pacientes afectados de EC ($p=0,64$). El hecho de estar en tratamiento con suplementos de vitamina D no se asoció a la presencia de niveles adecuados de la misma en la serie completa de pacientes con EII ($p=0,15$), ni tampoco cuando se analizaron por separado los pacientes con EC y CU (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

En las **tablas 34, 35 y 36** se condensan todas las asociaciones entre las variables estudiadas y el estatus de vitamina D (deficiencia, insuficiencia y niveles adecuados) en la serie completa, EC y CU respectivamente.

• CAPÍTULO 5 •

Resultados

TABLA 34

Asociación de variables demográficas y parámetros clínicos-biológicos según la concentración de 25OHD en la serie completa (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

Variable (n=224)	Deficiencia < 20 g/ml (n = 65)	Insuficiencia 20-29 ng/ml (n = 77)	Adecuados ≥ 30 ng/ml (n = 82)	p
Edad*	38,8 (18,2)	38 (15,6)	38 (15,6)	0,83
Sexo (hombre), n (%)	26 (23,2)	39 (34,8)	39 (34,8)	0,11
IMC (kg/m ²)*	23,2 (6,2)	25 (5,7)	25 (5,7)	0,13
Tabaquismo activo, n (%)	17 (42,5)	14 (35)	14 (35)	0,06
Duración de la enfermedad (años)*	7,8 (11,8)	6,5 (8,3)	6,5 (8,3)	0,59
Enfermedad activa, n (%)	34 (52,3)	24 (36,9)	24 (36,9)	< 0,001
PCR (mg/l)*	2,9 (3,8)	2,9 (2,1)	2,9 (2,1)	0,04
Calprotectina fecal (mcg/g)*	107,8 (187,5)	84 (160,5)	84 (160,5)	0,002
Esteroides últimos 6 meses, n (%)	18 (40)	19 (42,2)	19 (42,2)	0,012
Inmunosupresores, n (%)	29 (28,7)	37 (36,6)	37 (36,6)	0,79
Biológicos, n (%)	31 (39,7)	25 (32,1)	25 (32,1)	0,03
Corticoides, n (%)	8 (44,4)	7 (38,9)	7 (38,9)	0,15
Ingresos hospitalarios (último año), n (%)	17 (48,6)	11 (31,4)	11 (31,4)	0,01
Suplementos vit D, n (%)	8 (44,4)	7 (38,9)	7 (38,9)	0,15

Variable (n=149)	Deficiencia < 20 g/ml (n = 43)	Insuficiencia 20-29 ng/ml (n = 60)	Adecuados ≥ 30 ng/ml (n = 46)	p
Calidad de vida [†]	63,64 ± 9	64,22 ± 9,56	65 ± 9,78	0,78
HADS (Total)	12(13)	11,5(14)	11(12)	0,86
HADS (Ansiedad)*	7 (7,5)	8 (7)	8 (7)	0,9
HADS (Depresión)*	4 (7)	5,5 (6,2)	5 (5)	0,84
Actividad física (METS) [†]	1.750 (1.878)	2.390 (2.343)	2.139 (2.192)	0,82
Ingesta diaria vitamina D (mcg)	3,5 (2,7)	3,8 (5,1)	4,2 (6)	0,23
Exposición solar total	14 (11)	14 (9,5)	18(16,8)	0,07
Tiempo semanal exterior	11(6)	9,5(7)	12(5)	0,26
Protección solar	13 (3)	13 (3)	13,5 (4,8)	0,47

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

TABLA 35

Asociación de variables demográficas y parámetros clínicos-biológicos según la concentración de 25OHD en los pacientes con enfermedad de Crohn (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

Variable (n=150)	Deficiencia < 20 g/ml (n = 50)	Insuficiencia 20-29 ng/ml (n = 57)	Adecuados ≥ 30 ng/ml (n = 43)	p
Edad*	37,7 (15,7)	36,4 (16,4)	30,7 (16,8)	0,17
Sexo (hombre), n (%)	23 (30,3)	30 (39,5)	23 (30,3)	0,72
IMC (kg/m ²)*	23 (5,9)	25,1 (5,1)	23 (4,3)	0,08
Tabaquismo activo, n (%)	15 (42,9)	14 (40)	6 (17,1)	0,18
Duración de la enfermedad (años)*	6,4 (10,5)	8 (8,3)	5,1 (8,4)	0,52
Enfermedad activa, n (%)	26 (56,5)	18 (39,1)	2 (4,3)	< 0,001
PCR (mg/l)*	2,9 (3,8)	2,9 (3,1)	2,9 (0,4)	0,14
Calprotectina fecal (mcg/g)*	108,2 (180,5)	92 (128,4)	56 (88,5)	0,026
Esteroides últimos 6 meses, n (%)	12 (42,9)	10 (35,7)	6 (21,4)	0,45
Inmunosupresores, n (%)	26 (34,2)	28 (36,8)	22 (28,9)	0,95
Biológicos, n (%)	27 (42,9)	21 (33,3)	15 (23,8)	0,11
Corticoides, n (%)	6 (50)	4 (33,3)	2 (16,7)	0,45
Ingresos hospitalarios (último año), n (%)	12 (50)	6 (25)	6 (25)	0,15
Suplementos vit D, n (%)	6 (50)	4 (33,3)	2 (16,7)	0,45

Variable (n=107)	Deficiencia < 20 g/ml (n = 37)	Insuficiencia 20-29 ng/ml (n = 40)	Adecuados ≥ 30 ng/ml (n = 27)	p
Calidad de vida [†]	63,9 ± 9,62	64,57 ± 9,1	64,58 ± 9,9	0,9
HADS (Total)	11(13)	12(15)	12(12)	0,9
HADS (Ansiedad)*	7 (7)	8 (7)	9 (7,5)	0,9
HADS (Depresión)*	4 (6)	5 (7,5)	5 (5)	0,8
Actividad física (METS) [†]	1.704 (1.843)	2.236 (2.316)	2.520 (2.088)	0,72
Ingesta diaria vitamina D (mcg)	3,5 (2,4)	3,8 (4,7)	3,9 (2,5)	0,64
Exposición solar total	14 (10)	14 (9,5)	24 (14)	0,01
Tiempo semanal exterior	11(6)	10(7)	12 (3)	0,14
Protección solar	13(2)	13 (3)	15 (5)	0,29

TABLA 36

Asociación de variables demográficas y parámetros clínicos-biológicos según la concentración de 25OHD en los pacientes con colitis ulcerosa (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

Variable (n=74)	Deficiencia < 20 g/ml (n = 15)	Insuficiencia 20-29 ng/ml (n = 20)	Adecuados ≥ 30 ng/ml (n = 39)	p
Edad*	41 (22)	42,7 (10)	44,8 (21,5)	0,78
Sexo (hombre), n (%)	3 (8,3)	9 (25)	24 (66,7)	0,02
IMC (kg/m²)*	23,9 (9,4)	23,8 (9,3)	25,2 (5,5)	0,73
Tabaquismo activo, n (%)	2 (40)	0 (0)	3 (60)	0,32
Duración de la enfermedad (años)*	9 (12,4)	4,5 (7,1)	5 (8,8)	0,55
Enfermedad activa, n (%)	8 (42,1)	6 (31,6)	5 (26,3)	0,008
PCR (mg/l)*	4,8 (3,9)	2,9 (0,5)	2,9 (0,2)	0,18
Calprotectina fecal (mcg/g)*	78,4 (207,8)	44,5 (205,8)	47 (81,8)	0,39
Esteroides últimos 6 meses, n (%)	6 (35,3)	9 (52,9)	2 (11,8)	0,001
Inmunosupresores, n (%)	3 (12)	9 (36)	13 (52)	0,30
Biológicos, n (%)	4 (26,7)	4 (26,7)	7 (46,7)	0,75
Corticoides, n (%)	2 (33,3)	3 (50)	1 (16,7)	0,14
Ingresos hospitalarios (último año), n (%)	5 (45,5)	5 (45,5)	1 (9,1)	0,003
Suplementos vit D, n (%)	2 (33,3)	3 (50)	1 (16,7)	0,14

Variable (n=42)	Deficiencia < 20 g/ml (n = 6)	Insuficiencia 20-29 ng/ml (n = 17)	Adecuados ≥ 30 ng/ml (n = 19)	p
Calidad de vida†	62 ± 3,2	63,3 ± 10,8	65,6 ± 9,78	0,6
HADS (Total)	20 (18)	11 (13)	10 (14)	0,49
HADS (Ansiedad)*	12 (6,5)	8 (6)	8 (7)	0,7
HADS (Depresión)*	7,5 (6)	6 (6)	4 (4,5)	0,4
Actividad física (METS)†	2.454 ± 1.594	2.274 ± 1.659	2.377 ± 1.724	0,9
Ingesta diaria vitamina D (mcg)	4,84 ± 3,1	5,01 ± 3,1	8,02 ± 6	0,12
Exposición solar total	15,5 (10,5)	14 (8)	14 (11)	0,95
Tiempo semanal exterior	11 (5,5)	9 (7)	10 (4)	0,93
Protección solar	12,5 (3,8)	13 (3)	13 (4)	0,95

5.4 Correlación entre concentración de vitamina D, puntuación de índices de actividad y variables bioquímicas

calprotectina fecal ($\rho = -0,239$; $p = 0,003$) y el índice clínico de Harvey-Bradshaw ($\rho = -0,371$; $p < 0,001$).

No se demostró asociación con los niveles de PCR ni plaquetas. A su vez, se registró una asociación significativa con la concentración de albúmina plasmática ($\rho = -0,334$; $p < 0,001$), el nivel de hemoglobina ($\rho = -0,181$; $p = 0,02$) y los niveles de paratohormona ($\rho = -0,214$; $p = 0,01$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

Tabla 37.

En el grupo de pacientes con EC se observó una correlación inversa significativa entre la concentración de vitamina D y

TABLA 37

Correlaciones entre concentración de vitamina D, variables analíticas e índice de actividad clínica de la EC (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

Variable	Rho Spearman	p
Hemoglobina	0,181	0,02
Leucocitos	-0,118	0,15
Plaquetas	-0,131	0,11
Proteína C reactiva	-0,117	0,15
Calprotectina fecal	-0,239	0,003
Índice de Harvey-Bradshaw	-0,371	<0,001
Albúmina	-0,334	<0,001
Calcio corregido	0,008	0,93
Paratohormona	-0,214	0,01
Fósforo	0,192	0,02
Fosfatasa alcalina	-0,148	0,07

Cuando se controlaron variables que podrían afectar a la correlación de vitamina D y biomarcadores de actividad séricos y fecales tales como el índice de masa corporal, la edad del paciente

o el número de años de evolución de la enfermedad, se mantuvo la asociación entre la concentración de calprotectina fecal y el índice de Harvey y los niveles de vitamina D (**Tabla 38**).

TABLA 38

Correlaciones entre concentración de vitamina D, variables analíticas e índice de actividad clínico de la EC tras controlar índice de masa corporal, edad y evolución de la enfermedad (Olmedo Martín, González Molero, Olveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

Factor controlado	CF(mcg/g)		IHB		PCR	
	Correlación	p	Correlación	p	Correlación	p
IMC	-0,221	0,007	-0,385	<0,001	-0,077	0,35
Edad	-0,226	0,006	-0,372	<0,001	-0,085	0,3
Años de evolución EC	-0,229	0,005	-0,4	<0,001	-0,081	0,32

En el caso de los pacientes con CU, se observó una correlación inversa entre la concentración de vitamina D y el índice de Mayo parcial ($\rho = -0,461$; $p < 0,001$) y el recuento de leucocitos ($\rho = -0,365$; $p = 0,002$). Como ocurrió en el

subgrupo de pacientes con enfermedad de Crohn, la concentración de albúmina se correlacionó de forma positiva con los niveles de vitamina D en CU ($\rho = 0,259$; $p = 0,026$) **Tabla 39**.

TABLA 39

Correlaciones entre concentración de vitamina D, variables analíticas e índice de actividad clínico de la CU (Olmedo Martín, González Molero, Olveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

Variable	Rho Spearman	p
Hemoglobina	0,287	0,013
Leucocitos	-0,365	0,002
Plaquetas	-0,151	0,2
Proteína C Reactiva	-0,202	0,08
Calprotectina fecal	0,194	0,09
Índice de Mayo parcial	-0,461	<0,001
Albúmina	0,259	0,026
Paratohormona	-0,137	0,24
Calcio corregido	-0,133	0,26
Fósforo	-0,158	0,17
Fosfatasa alcalina	0,045	0,7

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

Al controlar las variables anteriormente reseñadas (índice de masa corporal, edad y años de evolución de la CU), se puso de manifiesto la asociación de calprotectina

fecal y concentración de vitamina D, manteniéndose la correlación con el índice de Mayo parcial (Tabla 40).

TABLA 40

Correlaciones entre concentración de vitamina D, variables analíticas e índice de actividad clínico en la CU tras controlar índice de masa corporal, edad y evolución de la enfermedad (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

Factor controlado	CF(mcg/g)		Mayo		PCR	
	Correlación	p	Correlación	p	Correlación	p
IMC	-0,282	0,01	-0,479	<0,001	-0,206	0,081
Edad	-0,284	0,01	-0,48	<0,001	-0,207	0,079
Años de evolución	-0,304	0,009	-0,508	<0,001	-0,260	0,026

5.5. Factores de riesgo asociados a deficiencia de vitamina D en la serie completa: análisis multivariante

Para identificar los factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina D en la serie completa se llevó a cabo un modelo de regresión logística multivariante siendo la variable dependiente la deficiencia de vitamina D.

Inicialmente, se realizaron comparaciones (déficit de vitamina D/no déficit) para todas las variables de estudio. Posteriormente, se construyó un modelo de regresión logística univariante incluyendo todas las variables que mostraron significación estadística en los contrastes realizados previamente. En la tabla 41 se muestran las variables asociadas de forma estadísticamente significativa a la probabilidad de deficiencia de vitamina D en el modelo univariante para la serie completa (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019)

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

TABLA 41

Modelo de regresión logística univariante en la serie completa (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019)

Variable	Estimador	Desviación típica estimador	p	OR	AIC	R cuadrado
Estación de determinación					259,04	0,06
Término independiente	-1,53	0,24	<0,05			
Invierno	1,23	0,31	<0,05	3,41		
Verano	-1,23	0,31	<0,05	0,29		
Calprotectina fecal					270,46	0,02
Término independiente	-1,07	0,17	<0,05			
>170 mcg/g	0,76	0,33	0,02	2,13		
<170 mcg/g	-0,76	0,33	0,02	0,47		
Cirugía previa					268,89	0,02
Término independiente	-1,12	0,18	<0,05			
Sí	0,83	0,32	0,01	2,28		
No	-0,83	0,32	0,01	0,44		
Tratamiento biológico					269,65	0,02
Término independiente	-1,15	0,19	<0,05			
Sí	0,74	0,3	0,01	2,09		
No	-0,74	0,3	0,01	0,48		
Ingresos hospitalarios último año					268,82	0,02
Término independiente	-1,05	0,17	<0,05			
Sí	0,99	0,38	0,01	2,7		
No	-0,99	0,38	0,01	0,37		
Actividad clínica					252,76	<0,001
Término independiente	-1,4	0,2	<0,05			
Activa	1,49	0,32	<0,05	4,45		
Remisión	-1,49	0,32	<0,05	0,22		
Albúmina					254,79	0,08
Término independiente	6,15	1,65	<0,05			
Albúmina	-1,7	0,4	<0,05	0,18		
Hemoglobina					264,04	0,03
Término independiente	3,51	1,5	0,02			
Hemoglobina	-0,33	0,11	<0,05	0,72		

• CAPÍTULO 5 •

Resultados

El modelo de regresión logística univariante señaló que la probabilidad de presentar deficiencia de vitamina D en la serie completa de pacientes con EII fue:

- Ligeramente más del triple si la estación de la determinación bioquímica fue invierno frente a verano (OR= 3,41).
- Más de 4 veces superior en pacientes con actividad clínica (Harvey Bradshaw ≥ 5 o Mayo parcial ≥ 2) con respecto a pacientes con enfermedad en remisión (OR=4,45).
- Dos veces superior si la calprotectina fue patológica (>170 mcg/g) con respecto a valores normales de la misma (OR= 2,13).
- Más de dos veces superior en pacientes con alguna cirugía resectiva previa (OR=2,28)
- Dos veces superior en pacientes en tratamiento actual con agentes biológicos (OR=2,09) con respecto a los no tratados.

- Casi 3 veces superior en pacientes con un ingreso hospitalario en el último año frente a los que no requirieron hospitalizaciones.
- La probabilidad de deficiencia de vitamina D se redujo un 82% por cada unidad de incremento de la albúmina plasmática y un 28% por cada unidad de incremento de hemoglobina.

El mejor modelo multivariante para la predicción conjunta del déficit de vitamina D se caracterizó por la inclusión conjunta de las siguientes variables: actividad clínica de la enfermedad, estación de la determinación bioquímica de vitamina D, tratamiento biológico activo y la concentración de albúmina plasmática.

En la **tabla 42** se muestran las variables asociadas a una mayor probabilidad de deficiencia de vitamina D con sus correspondientes odds ratios (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

TABLA 42

Modelo de regresión logística multivariante en la serie completa

(Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019)

	Estimador	SD estimador	Estadístico	OR	Límite inferior 95%	Límite superior 95%	p
Intercept	4,65	1,86	2,5				0,01
Enfermedad activa	1,14	0,35	3,3	3,13	1,59	6,19	0,001
Estación = Invierno	1,17	0,34	3,44	3,24	1,67	6,43	0,001
Tratamiento biológico = No	-0,89	0,35	-2,58	0,41	0,21	0,8	0,01
Albúmina	-1,45	0,44	-3,3	0,23	0,10	0,54	0,001

Así, la probabilidad de tener déficit de vitamina D ajustando por el resto de variables significativas incluidas en el modelo multivariante:

- Fue el triple en la enfermedad

clínicamente activa frente a los pacientes en remisión (OR=3,13 [1,59 6,19])

- Aumentó tres veces cuando la estación de determinación de vitamina D fue realizada en invierno en relación a

verano (OR=3,24 [1,67 6,43]).

- Se vio disminuida en un 59% si el paciente no estaba siendo tratado con biológicos frente a los que sí lo estaban (OR=0,41 [0,21 0,8]).
- Se redujo un 77% por cada unidad de aumento de albúmina (OR=0,23 [0,10 0,54]).

5.6. Exposición y protección solar en pacientes con EII. Correlación con la concentración de vitamina D y factores predictivos de baja exposición solar

En un subgrupo de 149 pacientes se dispuso de datos de exposición y protección solar mediante los cuestionarios anteriormente referenciados (**Anexos 7 y 8**).

Un 67% (100/149) de los pacientes presentó una exposición solar baja (puntuación <18) de acuerdo al cuestionario empleado, mientras el 33% restante alcanzó exposiciones moderadas-altas. Las medianas de las puntuaciones totales del Sun Exposure Questionnaire no difirieron significativamente entre los pacientes con EC y CU (14[14] vs 14[12]; p=0,29). La mediana de concentración de 25OHD en el grupo de baja exposición solar fue significativamente inferior a la del grupo de exposición moderada- alta (24,23 [12] vs 29,8 [18,5] ng/ml; p=0,04) (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019).

Considerando todos los pacientes con datos disponibles (n=149), se observó una correlación positiva significativa débil entre la concentración de 25OHD y tanto la puntuación total de exposición solar (r=0,226; p=0.006) **Figura 23** como la subpuntuación piel expuesta (r= 0,201 ; p=0,03).

• CAPÍTULO 5 •

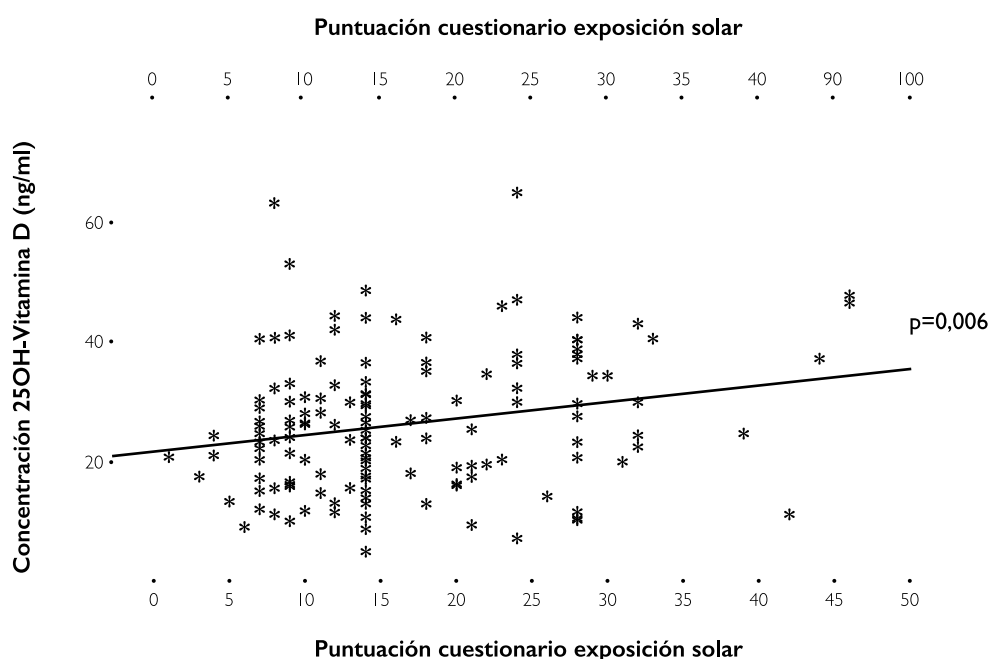
Resultados

La puntuación en el subapartado tiempo semanal en el exterior no se correlacionó significativamente con la concentración de vitamina D ($r=0,052$; $p=0,52$). Cuando se consideró la estación de la determinación bioquímica de 25OHD, se observó una correlación positiva significativa de ésta con la puntuación total de exposición solar en verano ($r = 0,274$; $p=0,01$) (Olmedo-Martín, González-Molero, Olveira, Amo-

Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019).

FIGURA 23

Diagrama de dispersión y correlación lineal entre la concentración de vitamina D y la puntuación del cuestionario de exposición solar en los 149 pacientes que respondieron el cuestionario ($r=0,226$) (Olmedo-Martín, González-Molero, Olveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019)



En lo que se refiere a la relación entre protección solar y concentración de vitamina D, en el 58,4% de los pacientes con EII se observó una puntuación inferior a 12 (compatible con protección baja). La concentración de vitamina D sérica no mostró correlación con la puntuación del cuestionario de protección solar ni en la serie completa, ni tras diferenciar entre verano e invierno.

El hecho de estar en tratamiento inmunosupresor tiopurínico no influyó en las medianas de puntuación en el cuestionario de protección solar en la serie completa (13(4) vs 13(6); $p=0,43$), ni tras analizar según la estación de determinación.

En cuanto a la identificación de variables asociadas a una menor exposición solar en este subgrupo de pacientes, la presencia de

actividad clínica, evaluada por el índice de Harvey-Bradshaw o Mayo parcial se asoció a una exposición solar baja (37% vs 10,2%; $p=0,001$). Del mismo modo, el porcentaje de pacientes que había experimentado el año previo algún episodio de recidiva clínica que obligara a una modificación terapéutica fue el doble en el grupo de baja exposición solar (54% vs 26,5%; $p=0,002$) (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019).

En lo que respecta a la asociación de una baja exposición solar y marcadores biológicos de actividad, sólo CF mostró una tendencia a la significación estadística, con medianas superiores en el grupo de baja exposición solar [76,5(195) vs 68(112) mcg/g ; $p=0,08$].

Veintidós pacientes del subgrupo analizado habían requerido ingreso hospitalario por causas relacionadas con la EII. Diecinueve de ellos pertenecieron al grupo de baja exposición solar ($p=0,037$).

Las medianas de puntuación del cuestionario corto de calidad de vida no difirieron según la categoría de exposición solar. Sin embargo, los pacientes con baja exposición solar presentaron medianas inferiores de actividad física [1812,5(1863) vs 2820(2582) METS; $p=0,001$].

Al categorizar la actividad física utilizando como punto de corte la mediana de la serie completa (2076 METS), un mayor porcentaje de pacientes con actividad por debajo de la mediana habían reportado exposición solar baja ($p=0,04$).

El hecho de estar en tratamiento inmunosupresor se asoció a una mayor probabilidad de presentar una exposición solar moderada-alta ($p=0,027$). Esta diferencia no se apreció al evaluar a los pacientes con tratamiento biológico.

En la **tabla 43** se resumen las variables estudiadas en el análisis bivariado

(Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019).

TABLA 43

Análisis bivariado de las variables clínicas, biológicas y de calidad de vida en relación a la exposición solar (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019)

Variable	Exposición solar baja (n=100)	Exposición solar moderada-alta (n=49)	p	OR (IC 95%)
Edad (años)*	39,92±12,17	36,82±13,45	0,16	
Sexo, n(%)			0,08	
Mujer	52(52)	18(36,7)		0,536 (0,266-1,08)
Hombre	48(48)	31(63,3)		1
Estación año			0,007	
Verano	46(46)	34(69,4)		2,66 (1,29-5,48)
Invierno	54(54)	15(30,6)		1
Ingresos hospitalarios último año, n(%)			0,037	
No	81(81)	46(93,9)		1
Sí	19(19)	3(6,1)		3,1 (0,96-9,98)
Recidiva clínica último año, n(%)			0,002	
No	46(46)	36(73,5)		1
Sí	54(54)	13(26,5)		2,03 (1,23-3,35)
Uso actual de inmunosupresores tiopurínicos n(%)			0,027	
No	62(62)	21(42,9)		1
Sí	38(38)	28(57,1)		0,66(0,46-0,94)
Uso actual de tratamiento biológico n(%)			0,9	
No	58(58)	29(59,2)		1
Sí	42(42)	20(40,8)		1,02 (0,684-1,54)
Calprotectina fecal (mcg/g) [§]	76,5(195)	68(112)	0,08	
PCR (mg/l) [§]	2,9(2,2)	2,9(1,15)	0,37	
Puntuación IPAQ < 2076 METS [§]			0,048	
No	44(44)	30(61,2)		1
Sí	56(56)	19(38,8)		1,44(0,97-2,13)
Puntuación CCVEII-9*	63,54±8,8	65,85±10,5	0,16	
IMC (Kg/m2) [§]	24,16(6,98)	24,68(5,5)	0,16	
Actividad clínica n(%)			0,001	
No	63(63)	44(89,8)		1
Sí	37(37)	5(10,2)		3,62(1,52-8,46)

[§] Mediana (rango intercuartílico) * Media ± desviación típica n (%): frecuencia absoluta (porcentaje) IMC: índice de masa corporal; CCVEII: cuestionario corto calidad de vida; PCR: proteína C reactiva

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

Tras realizar un modelo de regresión logística multivariado (**tabla 44**) ajustando por las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado,

sólo la presencia de actividad medida por índices clínicos, se asoció con una exposición solar baja (OR=3,23).

TABLA 44

*Modelo de regresión logística múltiple para predecir exposición solar baja (n=149)
(Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez,
Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019)*

Variable	B	ET	p	OR	IC (95%)
Actividad clínica	1,17	0,55	0,036	3,23	1,08-9,68
Estación del año	0,74	0,40	0,065	2,09	0,95-4,59
Inmunosupresión con tiopurinas	-0,71	0,39	0,067	0,48	0,22-1,05
Recidivas clínicas (último año)	0,64	0,43	0,138	1,9	0,81- 4,47
Ingresos hospitalarios (último año)	0,65	0,73	0,374	1,93	0,45-8,21
Actividad física	0,7	0,39	0,076	2,02	0,92-4,40
Constante	-3,04	0,86	0,001	0,048	

* **B:** coeficiente de regresión; **ET:** error estándar; **OR:** odds ratio

DISCUSIÓN

6

1
2
3
4
5
6
7
8
9



D I S C U S I Ó N

6.1. Consideraciones previas con respecto a la pertinencia del estudio y la metodología empleada

Desde sus primeras descripciones en 1875 (Wilks & Moxon, 1875) y 1932 (Crohn, Ginzburg, & Oppenheimer, 1932), el estudio de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn ha ido ocupando un lugar cada vez más relevante dentro de la gastroenterología clínica, constituyendo una verdadera subespecialidad.

Su incidencia y prevalencia crecientes, la fisiopatología no del todo dilucidada, su aparición en una población mayoritariamente joven y el impacto sociosanitario y farmacoeconómico sobre los diversos sistemas de salud, ha puesto el foco de la actividad investigadora sobre

estas entidades (Gomollón, y otros, 2017) (Magro, y otros, 2017) (Kaplan & Ng, 2017).

El papel de la deficiencia de vitamina D como un potencial agente etiológico de la EII no ha sido aclarado. Además, la prevalencia de deficiencia de vitamina D en la EII descrita en las distintas latitudes ha sido muy variable, estando influida en ocasiones por la metodología de la determinación empleada, y por la falta de consideración de aspectos como la exposición/protección solar, la ingesta de vitamina D o la estación del año en que se determinó la concentración de este micronutriente.

Por otra parte, algunos trabajos han relacionado la deficiencia de vitamina D con un peor curso evolutivo de la EII (sobre todo EC), una actividad clínico-biológica incrementada y un mayor consumo de recursos sanitarios. Sin embargo, otros estudios no han sido capaces de poner de manifiesto tales asociaciones (Raftery, y otros, 2015) (Hassan, y otros, 2013) (Haifer, y otros, 2019). De forma habitual, estos trabajos se caracterizan por su diseño generalmente transversal o

retrospectivo, lo cual desgraciadamente ha imposibilitado establecer relaciones de causalidad, constituyendo la relación vitamina D - curso de la EII un verdadero dilema huevo-gallina (Del Pinto, Pietropaoli, Chandar, Ferri, & Cominelli, 2015) (Sadeghian, Saneei, Siassi, & Esmailzadeh, 2016).

Con respecto a la valoración de la relación entre la deficiencia de vitamina D y la actividad inflamatoria de la EII, la mayoría de estudios publicados adolecen de utilizar biomarcadores de actividad séricos poco sensibles en pacientes ambulatorios, tales como la PCR, albúmina, VSG o hemograma, así como índices clínicos de actividad, que, aunque validados, comportan un componente de subjetividad. Muy pocos trabajos (cinco incluido el nuestro) han utilizado parámetros objetivos de inflamación intestinal como la calprotectina fecal, y aún menos estudios utilizaron índices endoscópicos (Raftery, y otros, 2015) (Caviezel, Maissen, Niess, Kiss, & Hruz, 2018) (Garg, Rosella, Lubel, & Gibson, 2013) (Frigstad S. , y otros, 2017) (Lopez-Muñoz, y otros, 2019).

También existen datos discordantes entre la asociación de una baja concentración de vitamina D y la calidad de vida relacionada con la salud (Torki, y otros, 2015) (Hlavaty, y otros, 2014) (Kabanni, y otros, 2016). Por último, la relación de la EII y los niveles séricos de vitamina D con aspectos tales como la actividad física, la fatiga y variables psicológicas (ansiedad/depresión) sólo ha sido valorada de forma reciente en una cohorte noruega (Frigstad S. , y otros, 2018).

Nuestro trabajo, ante la ausencia de datos publicados en nuestro país, ha pretendido en primera instancia, evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en una serie representativa de pacientes con EII ambulatoria en nuestra área sanitaria. La no inclusión de controles sanos en este estudio, una de sus principales limitaciones, es contrarrestada parcialmente con la disponibilidad de datos en población sana

en nuestra provincia, procedentes de un trabajo, que además, utilizó el mismo método de determinación empleado en nuestro estudio (inmunoensayo de electroquimioluminiscencia) (González-Molero, y otros, 2011). Además, la estación de la determinación bioquímica fue un factor que se tuvo en cuenta como variable importante del estudio.

Por otra parte, un segundo objetivo fue establecer la posible asociación entre la concentración de vitamina D y la actividad clínico-biológica de la EII. Para ello, usamos la calprotectina fecal como marcador más específico y fiable de inflamación intestinal. Se emplearon a su vez, tanto índices de actividad de la EII habituales en la práctica clínica, como parámetros bioquímicos séricos sugerentes de actividad inflamatoria.

Sumado a los objetivos anteriores, en un subgrupo de pacientes, se estudió la contribución de posibles variables predictoras de un déficit de vitamina D en la EII, contemplando la exposición y protección solar y la ingesta dietética de vitamina D mediante cuestionarios autocumplimentados por el paciente y recogidos de forma prospectiva. Estos aspectos han sido escasamente estudiados en trabajos previos (De Bruyn, y otros, 2014).

Por último, y ante la escasez de datos disponibles publicados (el único estudio antes reseñado noruego), también se valoró la potencial asociación entre las variables psicológicas (ansiedad y depresión) y los niveles de vitamina D en esta serie de pacientes con EII.

6.2. Consideraciones relacionadas con los resultados

Los resultados más relevantes obtenidos en el presente trabajo se resumen a continuación (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019) (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019):

- La prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en los pacientes con EII ambulatorios de nuestro área de referencia fue elevada. Dicha prevalencia fue mayor en los pacientes con EC con respecto a los afectos de CU.
- La mediana de la concentración de vitamina D estuvo influenciada por la estación del año en que tuvo lugar la determinación bioquímica, obteniéndose en ambas entidades valores significativamente superiores en el período estival. Igualmente, en invierno se observó que un mayor porcentaje de pacientes presentó un déficit de vitamina D.
- Existió una asociación significativa entre la actividad de la enfermedad medida por índices clínicos (Mayo score parcial y Harvey-Bradshaw) y la concentración de vitamina D, tanto en la serie completa como en ambas entidades por separado.
- No se observó una correlación significativa entre la concentración de vitamina D y los niveles séricos de PCR en ambas entidades por separado aunque sí en la serie completa.
- Se objetivó una correlación inversa significativa entre los niveles de CF y la concentración de vitamina D. Además, se observó un descenso significativo en la mediana de la concentración de CF a medida que se ascendía en la categoría de 25OHD sérica (deficiencia, insuficiencia o niveles adecuados), tanto en la serie completa como en la EC. La mediana de concentración de CF en el grupo de pacientes con EC y deficiencia fue casi el doble de los pacientes con niveles adecuados.
- Por otra parte, no se halló una asociación significativa entre los niveles de calprotectina y la concentración de vitamina D en el subgrupo de pacientes con CU. No obstante, como también ocurrió en la EC, la mediana de concentración de 25OHD fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con CF considerada patológica (>170 mcg/g)
- En los pacientes con CU hubo una asociación significativa entre la deficiencia de vitamina D, el consumo de esteroides en el último semestre y la hospitalización relacionada con la enfermedad en el último año.
- En el análisis multivariante para la serie completa se identificaron como predictores de deficiencia de vitamina D a la enfermedad clínicamente activa, la estación invernal de la determinación, la ausencia de tratamiento biológico y la concentración de albúmina plasmática.
- En un subgrupo de pacientes estudiados no se demostró asociación entre la concentración de vitamina D y la calidad de vida, los síntomas psicológicos o la actividad física.

6.3. Discusión razonada de los resultados más relevantes y otros aspectos de interés del estudio

Tras la descripción general de los principales hallazgos de este estudio, se explican a continuación, de manera razonada, los resultados más relevantes y otros aspectos derivados del trabajo, que resultan de interés en la relación EII y vitamina D.

6.3.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA DEL ESTUDIO

La muestra del estudio estuvo compuesta por pacientes con EII en seguimiento habitual en nuestra consulta monográfica, mayores de edad, y que cumplieron los criterios de inclusión (véase apartado Pacientes y Métodos).

Los pacientes se reclutaron de forma consecutiva en la consulta de EII de la UGC de Aparato Digestivo del Hospital Regional Universitario de Málaga en el período 1 de Marzo 2016 - 30 de Abril 2017.

En total, se seleccionaron 249 pacientes. De ellos, 25 pacientes se excluyeron al no realizarse la determinación analítica. Por tanto, fueron incluidos de forma definitiva para el análisis 224 pacientes (150 con EC y 74 pacientes con CU).

Setenta y cinco de los pacientes procedieron a la extracción sanguínea pero no cumplimentaron los cuestionarios de calidad de vida, actividad física y

psicológico, de exposición solar y la encuesta dietética. Por ello, el subanálisis de esas variables se llevó a cabo en 149 pacientes (107 EC y 42 CU).

El mayor porcentaje de pacientes con EC incluido en el estudio puede ser explicado por dos motivos. En nuestra consulta (base de datos interna no publicada), el porcentaje de pacientes con EC en seguimiento es superior a los pacientes con CU (aproximadamente 60% EC vs 40% CU). Además, las visitas de los pacientes con CU ambulatorios en consulta se espacian más, sobre todo en pacientes en remisión, con visitas anuales si no están en tratamiento inmunosupresor o biológico. Los pacientes con EC en remisión se siguen como mínimo cada 4-5 meses de forma ambulatoria. Además un porcentaje mayor de los pacientes con EC presentaban actividad clínica- biológica y estaban en tratamiento biológico o inmunosupresor, lo cual, acorta el seguimiento y aumenta las posibilidades de ser valorado más estrechamente en consulta.

El análisis comparativo de la muestra entre CU y EC reveló una mediana de edad significativamente superior de los pacientes con CU (42 vs 36 años; $p=0,002$). Ello concuerda con las observaciones del mayor estudio epidemiológico llevado a cabo en nuestro país en 595 enfermos de EII, donde la edad de presentación de la EII fue casi 10 años superior en pacientes con CU ($43,37\pm 17,55$ vs $33,98\pm 16,16$; $p=.000$) (Saro Gismera, y otros, 2001). En el mencionado trabajo, al igual que en nuestra muestra, no hubo diferencias significativas en cuanto a distribución por sexo. (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

La localización anatómica de la EC y CU de nuestra serie tampoco fue distinta a la observada en el estudio gijonés (Saro Gismera, y otros, 2001). Las medianas de duración de la EII de nuestro estudio coincidieron con la descritas en Irlanda (en torno a 6 años para cada una de las entidades) y fueron algo inferiores a lo

• CAPÍTULO 6 •

Discusión

descrito en otros trabajos de prevalencia de vitamina D en la EII (Suibhne, Cox, Healy, O'Morain, & O'Sullivan, 2012) (Raftery, y otros, 2015) (Frigstad S., y otros, 2017). El porcentaje de pacientes con EC sometidos a una cirugía resectiva relacionada con su enfermedad fue de un 40%, idéntico al estudio noruego de Frigstad y similar al 46% de la muestra irlandesa de Raftery.

El porcentaje de tabaquismo activo en nuestra serie fue de un 17,85%, siendo significativamente más frecuente en la EC que en la CU (23,3% vs 6,8%; $p=0,002$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019). En un estudio en población canadiense con EII, cuyo objetivo era evaluar el conocimiento de los pacientes sobre los efectos del tabaco sobre su enfermedad, el porcentaje de fumadores activos fue muy similar al observado en nuestra serie (19,6%) (Ducharme-Bénard, y otros, 2016).

Un aspecto importante que debe ser reseñado, es que prácticamente la totalidad de los pacientes incluidos era de origen caucásico (>95%). Teniendo en cuenta la mayor prevalencia de déficit de vitamina D descrita en población afroamericana (Pallav, Riche, May, Sanchez, & Gupta, 2017) y asiática (Ko, y otros, 2018), no se pudieron extraer conclusiones sobre la influencia de la etnia en las concentraciones de vitamina D. Igualmente, el fototipo III fue el predominante en nuestra serie, con un porcentaje significativamente inferior de pacientes con fototipo II en pacientes con EC (6% vs 19%; $p=0,02$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019). Se ha comentado anteriormente que un fototipo elevado dificulta la síntesis endógena de vitamina D. En nuestra área, el fototipo predominante es el III (de Troya-Martín, y otros, 2018) por lo cual, la muestra es representativa en este aspecto.

Por otra parte, desde el punto de vista antropométrico, en nuestra serie se documentó la existencia de sobrepeso

($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) en casi la mitad de los pacientes con CU y en algo más de un tercio de pacientes con EC (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019). Ello concuerda con la tendencia creciente de obesidad y sobrepeso observada en la EII, con prevalencias que oscilan entre el 15 y el 40% (Singh, Dulai, Zarrimpar, Ramamoorthy, & Sandborn, 2017).

El porcentaje de pacientes en tratamiento inmunosupresor y biológico activo fue comparable al de la mayoría de los descritos en los estudios de prevalencia de vitamina D, siendo significativamente mayor en EC que en CU (Raftery, y otros, 2015) (Frigstad S., y otros, 2017).

La proporción de pacientes activos clínicamente (25% CU / 30% EC), así como con PCR (12,2% CU / 11,3% EC) y calprotectina fecal (21,6% CU / 24% EC) patológicas fueron similares a las descritas en un estudio iraní (Torki, y otros, 2015) e inferiores a las serie noruega y suiza (Caviezel, Maissen, Niess, Kiss, & Hruz, 2018) (Frigstad S., y otros, 2017), los cuales utilizaron puntos de corte de calprotectina más bajos (<100 mcg/g). Al tratarse de una población de pacientes mayoritariamente en remisión y ambulatorios, las medianas de puntuación de los cuestionarios de calidad de vida y actividad física fueron relativamente elevadas no existiendo diferencias entre ambas entidades.

Estos datos en su conjunto sugieren que la muestra incluida en nuestro trabajo es representativa de una población ambulatoria de una consulta de EII de un hospital de referencia regional.

6.3.2. PREVALENCIA DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN LA EII

Uno de los objetivos principales de este estudio fue evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina D en una serie ambulatoria de pacientes con EII. De esta forma, se constató una elevada

prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en la serie completa (65%).

Este hecho fue especialmente llamativo en la EC, con una prevalencia conjunta de hasta el 68% (33,3% de deficiencia) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019). La prevalencia de deficiencia de vitamina D en EC obtenida en nuestro estudio fue muy similar a otros trabajos en distintas latitudes (Raftery, y otros, 2015) (Torki, y otros, 2015) (Dias de Castro, y otros, 2015) (Zullov, Jambaulikar, Rustgi, Quezada, & Cross, 2017) (Dumitrescu, Mihai, Dranga, & Prelipcean, 2014) y con variados métodos de determinación de 25OHD (ECLIA, LC-MS/MS, HPLC) y más baja que en un reciente estudio noruego multicéntrico (Frigstad S., y otros, 2017) o uno norteamericano con un tamaño muestral superior (Ulitsky, y otros, 2011) (véase **tabla 25**).

A pesar de la existencia de menos estudios de prevalencia de vitamina D en la CU, la mayoría de ellos obtuvieron cifras inferiores a las descritas en EC. Ello concuerda con nuestros resultados, ya que la prevalencia obtenida en CU, de un 20,3% [25,45%, 41,21%, IC95%], fue significativamente inferior al 33,3% [25,45%, 41,21%] registrada en EC ($p=0,002$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019). Esta prevalencia en CU es similar a la descrita por Pallav en USA (25,6%), Dias de Castro en Brasil (21%) o Dumitrescu en Rumania (30%) y más baja que la reportada en otras series como la noruega (44%) o la de Meckel (48,1%) en USA (**tabla 25**). En un reciente estudio hindú (Law, y otros, 2019), la prevalencia de deficiencia en una muestra de 80 pacientes con CU fue incluso mayor (56%). Los autores explican esta alta prevalencia (el subcontinente indio tiene una latitud favorable con respecto a las horas de sol) en base a factores como un fototipo elevado, escasa realización de actividades en el exterior, gran contaminación atmosférica y motivos culturales-religiosos que influyen en la indumentaria.

Paradójicamente, el meta-análisis más extenso sobre esta cuestión estimó una mayor probabilidad de deficiencia en CU que en EC (2,24 y 1,63, respectivamente), si bien los autores reconocen que ello, en parte, puede estar justificado por el menor tamaño muestral, con menos pacientes y eventos en el meta-análisis de CU con respecto al de EC (Del Pinto, Pietropaoli, Chandar, Ferri, & Cominelli, 2015).

Como en otros trabajos de diseño similar, la mediana de concentración de 25OHD en nuestro estudio (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019) también fue significativamente inferior en pacientes con EC que en los pacientes afectados de CU ($p=0,002$) (Dias de Castro, y otros, 2015) (Burrelli Scotti, y otros, 2018) (Dumitrescu, Mihai, Dranga, & Prelipcean, 2014) (Frigstad S., y otros, 2017).

6.3.3. ESTACIÓN DE DETERMINACIÓN Y PREVALENCIA DE VITAMINA D

Como se ha comentado en la introducción, la mayor parte de la vitamina D corporal proviene de la síntesis endógena a partir de la radiación ultravioleta. Por ello, la estación de la determinación bioquímica, que define el número de horas de sol diarias, es un factor determinante para evaluar la prevalencia de deficiencia de vitamina D.

En nuestro estudio contemplamos este aspecto. Así, la prevalencia de deficiencia de vitamina D en la EC alcanzó un 48,5% cuando la determinación se hizo entre los meses de Noviembre-Abril frente al 21,4% cuando se realizó en el período Mayo-Octubre ($p<0,001$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019). El mismo fenómeno fue observado en los pacientes con CU, con prevalencias en el período invernal de un 35,2% frente a un 6% en verano ($p=0,002$). Hlavaty en Eslovaquia (Verano=28%/Invierno:42%) y Suhibne en Irlanda sólo en pacientes con EC (Verano=50% / Invierno=68%),

• CAPÍTULO 6 •

Discusión

observaron esta misma influencia estacional en las cifras de prevalencia (Hlavaty, y otros, 2014) (Suibhne, Cox, Healy, O'Morain, & O'Sullivan, 2012).

Un trabajo suizo describió que la concentración de 25OHD fue significativamente más baja en primavera ($OR=0,81$; IC 95%:0,648-0,99; $p=0,04$) y que hubo una tendencia hacia la significación estadística en otoño-invierno ($OR=0,623$; IC 95%:0,364-1,067; $p=0,084$) en pacientes con EC (Caviezel, Maissen, Niess, Kiss, & Hruz, 2018). Sin embargo, no describieron asociación entre las diferentes estaciones y los niveles de 25OHD en pacientes con CU.

Por último, un reciente estudio retrospectivo alemán, llevado a cabo en 384 pacientes con EII, evidenció también que la deficiencia de vitamina D se asoció de forma significativa a las estaciones de invierno/primavera. Estos autores partiendo del hecho de que las concentraciones de 25OHD siguieron un patrón sinusoidal durante el año, normalizaron todas las determinaciones analíticas mediante un análisis sinusoidal de regresión (variabilidad predicha comparada con 86.000 muestras control). Tras normalizar las determinaciones, la deficiencia de vitamina D se asoció con un curso más complicado de la EII, mientras el incremento de sus concentraciones en el tiempo se asoció con una disminución de la actividad inflamatoria en EC (Janssen, Globig, Busse Grawitz, Bettinger, & Hasselblatt, 2019).

6.3.4. COMPARACIÓN DE LOS DATOS DE PREVALENCIA EN EII OBTENIDOS EN NUESTRO ESTUDIO CON ESTUDIOS EN POBLACIÓN SANA DE NUESTRA LATITUD

La limitación de la ausencia de controles sanos en nuestro trabajo obliga a la comparación con estudios de prevalencia de vitamina D llevados a cabo en nuestra latitud. González-Molero y colaboradores, en un estudio poblacional

de prevalencia realizado en Asturias y un pueblo de la provincia de Málaga (Pizarra), determinaron la prevalencia poblacional de deficiencia de vitamina D. Se incluyeron 1262 pacientes no institucionalizados y sin enfermedades crónicas que afectaran al metabolismo fosfocálcico. Más de 600 pacientes del estudio residían en nuestra área de salud. La prevalencia de deficiencia de vitamina D (considerada como valores inferiores a 20 ng/ml) fue casi idéntica a la observada en pacientes con EC en nuestro estudio (33,9 %) (González-Molero, y otros, 2011) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

Esta ausencia de diferencias apreciables entre pacientes sin patologías previas diagnosticadas y pacientes con EC ha sido puesta de manifiesto en un estudio caso-control prospectivo en pacientes con EC y población sana holandesa (De Bruyn, y otros, 2014). Como factores explicativos de esta similitud de prevalencias, que contrasta con los resultados observados en 3 metaanálisis (Del Pinto, Pietropaoli, Chandar, Ferri, & Cominelli, 2015) (Sadeghian, Saneei, Siassi, & Esmailzadeh, 2016) (Li, Chen, Wang, Zhang, & Gong, 2018) que evidencian una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en EII que en controles sanos, señalamos dos factores.

En primer lugar, la inclusión de pacientes con EII ambulatorios en nuestro estudio, mayoritariamente en remisión (70%) o con actividad leve, y con una mediana de puntuación en el cuestionario de actividad física equiparable a una persona promedio sana (2148 [2049] METS).

Por otra parte, la edad media de los pacientes incluidos en el estudio Asturias-Pizarra (factor de riesgo determinante en su estudio), fue superior en algo más de una década al de los pacientes con EC en nuestro trabajo.

Como en nuestro estudio, la estación de determinación de vitamina D en la cohorte Asturias/Pizarra influyó en

las cifras de prevalencia, con valores deficientes en un porcentaje superior en invierno (37,2%). No obstante, la prevalencia de déficit de vitamina D en invierno en EC de nuestra serie (48,5%) fue superior (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

6.3.5. DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y ASOCIACIÓN CON ÍNDICES DE ACTIVIDAD CLÍNICOS EN LA EII

En este estudio se demostró una asociación estadísticamente significativa entre el estatus de deficiencia de vitamina D y la actividad clínica evaluada y calculada de forma prospectiva en la consulta de EII mediante los índices clínicos más utilizados en la práctica (Harvey-Bradshaw y puntuación de Mayo parcial).

Esta relación se mantuvo tanto al considerar la serie completa ($p < 0,001$), como al analizar por separado EC ($p < 0,001$) y CU ($p = 0,008$) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019). Nuestros resultados, coinciden con los observados recientemente en Alemania (asociación significativa en EC y CU) y la India usando el Ulcerative Colitis Disease Activity Index ($r = -0,348$; $p = 0,002$). En pacientes canadienses con EC también observaron asociación entre un IHB > 5 y la presencia de deficiencia de vitamina D (Alrefai, y otros, 2017) (Schaffler, y otros, 2018) (Law, y otros, 2019). En la cohorte noruega, pudo establecerse una asociación significativa entre un índice de Harvey superior a 8 y la deficiencia de vitamina D (OR = 3,06 [1,27, 7,35]), pero no en la colitis ulcerosa considerándose actividad clínica un SCCAI > 5 (OR = 1,59 [0,74, 3,41]) (Frigstad S., y otros, 2017).

Por el contrario, otros autores no han observado una asociación entre la actividad clínica y la deficiencia de vitamina D. Un tamaño muestral reducido y la inclusión de un porcentaje elevado de

pacientes del estudio en remisión pueden justificar la falta de asociación en estos trabajos (Raftery, y otros, 2015) (Hassan, y otros, 2013) (Haifer, y otros, 2019).

6.3.6. DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y ASOCIACIÓN CON BIOMARCADORES DE ACTIVIDAD EN LA EII

La asociación entre la concentración de vitamina D y los niveles de PCR en la EII ha sido descrita de forma irregular en la literatura. Así, mientras Jorgensen y Cavigel describen una asociación entre vitamina D y PCR en pacientes con EC y López-Muñoz lo hace en CU, en otros estudios no se establece tal correlación. (Raftery, y otros, 2015) (Torki, y otros, 2015) (Jorgensen, y otros, 2013) (Cavigel, Maissen, Niess, Kiss, & Hruz, 2018) (Lopez-Muñoz, y otros, 2019).

En nuestro trabajo, donde apenas el 10% de los pacientes presentaban valores de PCR considerados patológicos (> 10 mgr/L), se demostró una diferencia significativa entre las medianas de PCR entre los distintos subgrupos de pacientes según el estatus de vitamina D en la serie completa ($p = 0,04$). Dicha asociación no se mantuvo al analizar a ambas entidades por separado. Es probable, que el escaso número de pacientes con PCR patológica constituya una limitación importante a la hora de interpretar esta asociación (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

Como se ha expresado anteriormente, la CF constituye en la actualidad el marcador que ofrece una mayor rentabilidad a la hora de valorar y monitorizar la actividad inflamatoria luminal en la EII. Nuestro trabajo, al igual que 4 estudios previos de diseño similar (Raftery, y otros, 2015) (Cavigel, Maissen, Niess, Kiss, & Hruz, 2018) (Garg, Rosella, Lubel, & Gibson, 2013) (Frigstad S., y otros, 2017) y uno retrospectivo español (Lopez-Muñoz, y otros, 2019) puso de manifiesto una asociación significativa

entre la concentración de calprotectina y el estatus de vitamina D en la serie completa ($p=0,002$) y en los pacientes con EC ($p=0,026$). Además, se pudo comprobar la existencia de un gradiente de CF a medida que se descendía en la subcategoría de estatus de vitamina D (casi el doble de CF en el grupo deficiente con respecto al de niveles adecuados) (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

Este mismo fenómeno ha sido puesto de manifiesto por Raftery en un estudio en pacientes con EC con un tamaño muestral inferior al nuestro. Caviezel y colaboradores, en pacientes suizos con EC, observó una asociación estadísticamente significativa entre CF y 25OHD ($p=0,025$) utilizando un punto de corte de CF de 100 mcg/g. Sin embargo esta asociación no se obtuvo al estudiar a los pacientes con CU.

En nuestro estudio, al evaluar a los pacientes con CU, y probablemente condicionado por el reducido tamaño muestral ($n=74$) y el punto de corte de CF elegido más alto, no se observaron diferencias significativas entre las subcategorías de niveles de vitamina D. En 178 pacientes con CU de la serie noruega y considerando un punto de corte de CF patológico inferior al nuestro (100 mcg/g), se observó una asociación significativa [$OR=2,22$ (1.08, 4.60); $p<0,05$] (Frigstad S., y otros, 2017).

Para dar más consistencia a la asociación entre CF y vitamina D, se estudiaron las medianas de concentración de 25OHD en los subgrupos de pacientes con CF normal (<170 mcg/g) y patológica (>170 mcg/g). De nuevo, éstas fueron significativamente inferiores en el grupo de pacientes con valores elevados de CF, tanto en EC ($p=0,03$ como en CU ($p=0,004$). La serie irlandesa en pacientes con EC, empleando un punto de corte de CF de 250 mcg/g encontró igualmente diferencias significativas en las concentraciones de 25OHD en ambos grupos (Raftery, y otros, 2015).

Este hallazgo podría apoyar la hipótesis procedentes de estudios básicos sobre la influencia de la concentración de vitamina D en la inflamación tisular local. No obstante, para que esa teoría sea adecuadamente explorada, se necesitaría un estudio de intervención que examinara la actividad endoscópica e histológica de la EII, las vías de inflamación local y el posible efecto de la suplementación con vitamina D.

Al igual que en el estudio de Raftery y colaboradores, al realizar el mismo análisis diferenciando las medianas de concentración de vitamina D en pacientes con PCR normal y patológica no se encontraron diferencias.

6.3.7. DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y ASOCIACIÓN CON CALIDAD DE VIDA, ACTIVIDAD FÍSICA Y VARIABLES PSICOLÓGICAS EN LA EII

A pesar de que las medianas de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario corto de calidad de vida para la EII en su versión española en el subgrupo de pacientes que pudieron ser analizados fueron ligeramente inferiores en los pacientes con niveles deficientes de 25OHD, no se alcanzó significación estadística ni en la serie completa ni en ninguna de las dos entidades por separado (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019). Ello coincide con el estudio llevado a cabo por Torki y colaboradores en población iraní y contrasta con otros trabajos en los que se demostró una asociación significativa entre los niveles de 25OHD y diversos cuestionarios de calidad de vida utilizados en la EII (Hlavaty, y otros, 2014) (Kabanni, y otros, 2016).

Incluso en un estudio prospectivo, se demostró una mejoría de las puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida tras la administración de vitamina D hasta la repleción en los pacientes en los que se había objetivado previamente

deficiencia (Zullov, Jambaulikar, Rustgi, Quezada, & Cross, 2017). Hay múltiples factores distintos a la propia actividad de la enfermedad que pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes con EII. En nuestro estudio, los resultados puedan estar condicionados por el limitado número de pacientes con actividad y su estatus ambulatorio. También los instrumentos de medición de la calidad de vida han sido variados entre los diferentes trabajos (IBDQ-36, IBDQ-32 e IBDQ-9). Nosotros utilizamos el IBDQ-9 por su sencillez, menor consumo de tiempo, facilidad para el paciente y su buena correlación con índices más extensos. Los futuros estudios que evalúen esta cuestión deberían emplear herramientas homogéneas para poder realizar comparaciones.

Dada la relación entre la concentración de 25OHD y depresión- ansiedad señalada por algunos estudios observacionales, exploramos este aspecto en un subgrupo de pacientes de nuestro trabajo. Sólo Frigstad en la cohorte noruega de pacientes con EII había evaluado previamente la posible relación de vitamina D con variables psicológicas y la fatiga. Utilizando el mismo cuestionario que en nuestro estudio (HADS score) en 405 pacientes (227 EC/178 CU), estos autores no encontraron una correlación significativa entre la subpuntuación de depresión del HADS (HADS-D) y los niveles de vitamina D. Tampoco observaron diferencias entre los niveles medios de vitamina D entre pacientes por encima o por debajo de distintos puntos de corte de ese subscore (HADS-D >8, $p=0.10$; HADS-D >11, $p=0.26$), ni relación entre la concentración de vitamina D y la puntuación del cuestionario de fatiga (Fatigue Questionnaire) (Frigstad S. , y otros, 2018).

Estos hallazgos coinciden con los resultados obtenidos en nuestro trabajo donde no existieron diferencias en las medianas de puntuación del HADS total y de ninguna de sus subpuntuaciones (HADS-A y HADS-D) entre las distintas subcategorías de estatus de vitamina D en

la serie completa o en CU/EC por separado (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019).

Caviezel y colaboradores, en un estudio transversal realizado en 156 pacientes con EII evaluaron si existía asociación entre la actividad física y la concentración de 25OHD. La actividad física promedio semanal se dividió en 3 categorías: baja (<30 minutos x 5 días de la semana), moderada (30-60 minutos x 5 días de la semana), y alta (≥ 60 minutos x 5 días de la semana). Las actividades incluían deporte (correr, gimnasio, ciclismo...) y movimientos generales durante el día (caminar, ir al trabajo en bicicleta...). Los autores no observaron diferencias en los pacientes con CU ($p=0.21$) o EC ($p=0.36$) (Caviezel, Maissen, Niess, Kiss, & Hruz, 2018).

Por otra parte, Yang y colaboradores, en un estudio de intervención donde suplementaron con vit D3 oral a 18 pacientes con EC logrando un incremento medio de 28 mg/ml, no demostraron un cambio significativo de la puntuación del IPAQ en su versión corta tras la suplementación (Yang, y otros, 2013). Nuestros resultados son concordantes con el estudio de Caviezel , ya que la mediana de puntuación de actividad física (IPAQ versión corta) no difirió significativamente según el estatus de vitamina D en los pacientes incluidos.

6.3.8. DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y CONSUMO DE RECURSOS EN LA EII.

Kabani y colaboradores en un estudio prospectivo llevado a cabo en 965 pacientes con EII (61,9% EC /38,1% CU), encontraron una asociación significativa entre el requerimiento de esteroides, tratamientos biológicos, analgésicos narcóticos, tomografías computarizadas, ingresos hospitalarios, visitas a urgencias y cirugía de los pacientes con concentraciones deficientes de vitamina D en relación a los pacientes con niveles adecuados (Kabanni, y otros, 2016).

En la serie noruega, Frigstad y colaboradores observaron en el análisis univariante que los pacientes con concentración de 25OHD por debajo de 50 nmol/L tuvieron casi dos veces más probabilidades de experimentar más recaídas clínicas en el año anterior con respecto a los pacientes con niveles más altos (Frigstad S. , y otros, 2017).

En nuestro estudio, al igual que un trabajo reciente retrospectivo español, se puso de manifiesto la asociación significativa entre el uso de esteroides en el último semestre y los ingresos hospitalarios relacionados con la enfermedad en el último año con los valores deficientes de 25OHD. Estos hallazgos sólo se validaron en la serie completa y en los pacientes con CU, no siendo significativa tal asociación en los pacientes con EC. Son necesarios más estudios que evalúen la relación entre estas variables que indican un mayor consumo de recursos, y el estatus de vitamina D en pacientes con EII. (Olmedo Martín, González Molero, Oliveira Fuster, Amo Trillo, & Jiménez Pérez, 2019) (Lopez-Muñoz, y otros, 2019)

6.4. Exposición / protección solar y su asociación con la deficiencia de vitamina D en la EII

Muy pocos trabajos han evaluado la contribución de variables como la exposición o protección solar al estatus de vitamina D en la EII mediante la cumplimentación de cuestionarios validados.

Un grupo italiano estudió la exposición solar en un estudio caso-control en el que se incluyeron 292 pacientes con EII (132 EC/160 CU) y 540 controles sanos mediante un cuestionario validado. La exposición solar fue inferior en los pacientes con EII con respecto a los controles ($p < 0,001$). Además, la probabilidad de una exposición solar baja fue mayor en pacientes con EC que en CU ($p < 0,001$) (Vernia, y otros, 2018).

Nuestro estudio, evaluó estas variables en un subgrupo de pacientes, empleando como cuestionario de exposición solar una versión traducida al castellano del Sun Exposure Questionnaire (Hanwell, y otros, 2010), el cual fue validado en población italiana caucasiana sana de mediana edad en una latitud similar a la nuestra (40°N). Este cuestionario es cómodo para el paciente y ofrece una valoración temporal suficiente de una semana para estimar los hábitos de exposición de un individuo. Sin embargo hay que reseñar que el Sun Exposure Questionnaire presentó una buena correlación con la concentración de 25OHD únicamente en verano ($\rho = 0,59$; $p = 0,003$) y no en invierno ($\rho = 0,19$; $p = 0,21$) (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-

Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019).

Otro estudio canadiense, en más de 300 pacientes, en población sana y con una muestra multiétnica, mostró que el Sun Exposure Questionnaire se correlacionó débil pero significativamente con la concentración de 25OHD (Sham, y otros, 2015). En ese trabajo, el ancestro de los pacientes fue el factor de riesgo más determinante en la concentración de 25OHD. Por último, un estudio brasileño en 200 pacientes caucásicos mostró una correlación significativa muy similar a la nuestra ($r=0,264$; $p<0,0001$) con la concentración de vitamina D medida por electroquimioluminiscencia (Bittar, Castro, & Szenfeld, 2018).

La menor magnitud en la correlación demostrada en nuestra serie refleja, probablemente, la contribución aditiva de otras variables no contempladas en el cuestionario, tanto relacionadas con la producción fisiológica de vitamina D como con la propia EII. Entre las primeras destacan el fototipo de los pacientes (en nuestra serie mayoritariamente III), el momento del día de exposición (menor capacidad de síntesis de 9 a 10 AM y de 3 a 4 PM), la actividad física y la recogida integrada de medidas de protección solar (valoradas de forma específica en un cuestionario aparte en nuestro estudio). Entre las variables relacionadas con la EII destacan la actividad clínico-biológica y la calidad de vida relacionada con la salud.

En nuestro trabajo, a diferencia de lo evidenciado en el estudio italiano, las medianas de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario de exposición solar y en sus dos subcomponentes (tiempo en el exterior y piel expuesta) no difirieron de forma significativa en los pacientes con EC y CU. Sin embargo, la mediana (rango intercuartílico) de puntuación del cuestionario de exposición solar obtenida en los pacientes con EC ($n=107$) con niveles de adecuados de vitamina D [24(14)] fue significativamente superior ($p=0,01$) a la

de los pacientes con niveles insuficientes [14(9,5)] o deficientes [14(10)] (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019).

En la serie completa ($n=149$), la mediana de exposición solar fue también superior en el grupo de niveles adecuados de vitamina D pero sin llegar a la significación estadística ($p=0,07$). Por tanto, el Sun Exposure Questionnaire podría ser una potencial herramienta de uso sencillo para cribar a pacientes con EC ambulatorios y riesgo de deficiencia de vitamina D. Son necesarios más estudios en esta dirección.

De Bruyn et al. en un estudio caso-control prospectivo en 101 pacientes con EC y 41 controles identificaron como factores predictivos de deficiencia de vitamina D en EC la conducta de protección solar, no haber pasado las vacaciones activas/soleadas en el último año y no haberse dado un baño de sol en el último año (De Bruyn, y otros, 2014). En este sentido, nosotros utilizamos para valorar las prácticas de protección el mismo cuestionario que en el estudio previo propuesto por Glanz y colaboradores. A diferencia del estudio holandés, no pudimos demostrar una asociación entre las puntuaciones del cuestionario de protección solar y el estatus de vitamina D ni en la serie completa ni en ambas entidades por separado. Son necesarios más estudios, que evalúen el efecto de las prácticas de protección solar en los niveles de vitamina D. Las recomendaciones de los clínicos a los pacientes con EII, sobre todo en tratamiento inmunosupresor y biológico para la prevención de melanoma y cáncer basocelular, orientan a unas prácticas rigurosas de protección solar (Hagen & Pugliano-Mauro, 2018). Ello puede influir en unos niveles deficientes de vitamina D en este subgrupo de pacientes. En nuestro subgrupo de pacientes, donde un 44% de pacientes estaba en tratamiento con tiopurinas, no se detectaron diferencias en cuanto a las precauciones de protección solar

en pacientes con tratamiento activo (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019).

Además, la exposición solar tampoco difirió entre los pacientes con y sin tratamiento tiopurínico. Ello podría poner de manifiesto una información insuficiente a estos pacientes con respecto a potenciales efectos adversos cutáneos de la inmunosupresión en nuestro ámbito. Nuestros hallazgos contrastan con el comentado estudio holandés en el que los pacientes en tratamiento con tiopurinas tuvieron una puntuación significativamente más alta en el cuestionario de protección (17 vs 15; $p=0,009$) (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019).

La exposición solar baja se asoció en el análisis bivariado de forma significativa con una serie de variables. Así, se observó asociación con una menor actividad física, la presencia de actividad de la enfermedad medida por índices clínicos y la estación del año en la que tuvo lugar el estudio. Además otras variables que implican consumo de recursos, como las hospitalizaciones en el último año o la presencia de recidivas clínicas de la EII, también se asociaron a una exposición solar más baja medida por el cuestionario empleado. Sin embargo, en el análisis multivariante, sólo la presencia de actividad clínica medida por los índices de uso habitual se asoció de forma significativa a una menor exposición solar ($OR=3,23$). Ello parece identificar a la actividad clínica de la enfermedad como un potencial marcador subrogado de baja exposición solar. (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019).

6.5. Otros factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina D

La mediana de concentración de 25OHD en los pacientes con EC de nuestra serie con antecedentes de al menos una cirugía resectiva previa, fue significativamente inferior a la de los pacientes no intervenidos (23,31 [13,47] ng/ml vs. 25,47 [15,27] ng/ml; $p = 0,022$). Este hecho ha sido descrito en otros estudios de diseño similar al nuestro (Schaffler, y otros, 2018) (Burrelli Scotti, y otros, 2018).

Sin embargo, otros autores en un estudio caso-control llevado a cabo en 101 pacientes holandeses y dos trabajos en pacientes irlandeses con un tamaño muestral similar, no observaron asociación entre las resecciones intestinales previas y los niveles de vitamina D (De Bruyn, y otros, 2014) (Suibhne, Cox, Healy, O'Morain, & O'Sullivan, 2012) (Raftery, y otros, 2015). Teniendo en cuenta que la absorción de vitamina D tiene lugar en yeyuno de forma predominante y que ninguno de nuestros pacientes había sido sometido a una resección de intestino delgado proximal, es probable que concurren otros factores para explicar estas diferencias en nuestro trabajo, como una mayor actividad de la enfermedad y una exposición solar inadecuada.

Como se ha descrito en otros estudios, identificamos diferencias significativas entre las medianas de concentración de 25OHD según la localización de la EC (Schaffler, y otros, 2018) (Tajika, y otros, 2004). De esta forma los pacientes con enfermedad ileal aislada tuvieron niveles inferiores a los pacientes con afectación exclusivamente colónica

($p=0,002$). La implicación perianal no supuso diferencias en las concentraciones de vitamina D. El fenotipo fistulizante también se asoció en nuestro estudio de forma significativa a unas concentraciones inferiores de vitamina D con respecto a los pacientes con patrón estenosante o inflamatorio ($p=0,004$) (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Vitamin D in inflammatory bowel disease: biological, clinical and therapeutics aspects, 2019).

Las medianas de vitamina D tampoco difirieron entre los diferentes subgrupos de edad del paciente al diagnóstico según la clasificación de Montreal. Este último aspecto contrasta con el hallazgo observado en uno de los estudios de prevalencia de deficiencia de vitamina D con mayor tamaño muestral realizado en Norteamérica. En él, la edad más avanzada al diagnóstico se identificó como un factor de riesgo de deficiencia de vitamina D ($p=0,03$) (Ulitsky, y otros, 2011).

En su conjunto, estos hallazgos podrían definir un perfil de paciente con EC (localización ileal aislada y patrón fistulizante) susceptible de una mayor atención en cuanto a necesidad de cribado de déficit de vitamina D.

Por último, y para acabar el análisis de la relación de características fenotípicas de la EII y la concentración de vitamina D, y a diferencia de los hallazgos en una serie de pacientes con CU en la India, la localización extensa (E3) de la CU, no se asoció en nuestro trabajo a una mediana de concentración de vitamina D más baja (Law, y otros, 2019).

Otras variables implicadas en la deficiencia de vitamina D en la EII en diversos estudios han sido, la edad del paciente, tabaquismo, obesidad, uso de esteroides y etnia no caucásica. El aspecto de la influencia de la etnia sobre los niveles de vitamina D en nuestra serie no pudo ser valorado por la casi exclusiva representación de pacientes caucásicos (>95%). Pallav y colaboradores en una cohorte multicultural de 211

pacientes con EII (43% de afroamericanos) identificaron la raza negra como factor de riesgo del déficit de vitamina D con respecto a la población caucásica (Pallav, Riche, May, Sanchez, & Gupta, 2017). También las series asiáticas y estudios en la India e Irán revelan una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D con respecto a los valores descritos en series europeas, donde la muestra de estudio es predominantemente de raza blanca. El hábito tabáquico, al igual que en un estudio irlandés, no se asoció en nuestra serie a la deficiencia de vitamina D, aunque en la serie completa hubo una tendencia a la significación estadística (Raftery, y otros, 2015). Sin embargo, otros trabajos han puesto de manifiesto esta asociación (Suibhne, Cox, Healy, O'Morain, & O'Sullivan, 2012). Probablemente el escaso porcentaje de fumadores en la serie haya lastrado la capacidad para demostrar esta asociación.

Una revisión sistemática y meta-análisis señaló que la prevalencia de deficiencia de vitamina D en obesos sin EII fue un 35% y 24% mayor con respecto a los grupos de normopeso y sobrepeso respectivamente, independientemente de la edad, la latitud y el punto de corte utilizado para definir déficit de vitamina D (Pereira-Santos, Costa, Assis, Santos, & Santos, 2015). En nuestra serie, con un 36% y 48% de pacientes con sobrepeso en EC y CU respectivamente no se demostró una asociación entre el IMC y la deficiencia de vitamina D (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Vitamin D in inflammatory bowel disease: biological, clinical and therapeutics aspects, 2019). Nuestros resultados coinciden con los descritos por Raftery y colaboradores en pacientes con EC irlandeses. Sin embargo, el grupo noruego estimó tras ajustar variables como actividad de la enfermedad, tabaquismo y marcadores de inflamación, que los pacientes con EC e IMC>25 kg/m² tenían un riesgo de deficiencia de vitamina D de casi el doble que aquellos con un IMC por debajo de ese parámetro (OR:1.95, 95% IC:1.03, 3.7) (Frigstad S., y otros, 2017).

• CAPÍTULO 6 •

Discusión

Por otra parte, en pacientes con CU no se observó esa asociación. En nuestra serie la prevalencia de sobrepeso fue discretamente inferior así como nuestro tamaño muestral en EC y CU, motivo por el cual creemos que no se alcanzó significación estadística (sobre todo en EC).

En general, la población de mayor edad tiene un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D (Holick, Vitamin D deficiency, 2007), pero nuestro estudio como otros (Frigstad S. , y otros, 2017), no fue capaz de detectar asociación significativa entre la edad y la concentración de vitamina D. Ello contrasta con el trabajo en pacientes norteamericanos con EII (403 EC/101 CU) donde la deficiencia de vitamina D se asoció con una mayor edad de los pacientes ($p=0.004$) (Ulitsky, y otros, 2011).

El uso de esteroides es otro de los factores de riesgo invocados de deficiencia de vitamina D en la EII (Sentongo, y otros, 2002). Sólo el 8% de los pacientes con EC y CU estaban en tratamiento esteroideo al ser incluidos en nuestro estudio. Por ello, no pudimos extraer conclusiones acerca de una posible asociación entre el tratamiento activo con esteroides y la deficiencia de vitamina D. Esta circunstancia que puede observarse también en estudios transversales similares al nuestro (Raftery, y otros, 2015) (Frigstad S. , y otros, 2017), se explica por la disminución del empleo de tratamiento esteroideo por parte de los clínicos en la actualidad en aras de reducir efectos adversos, por la disposición de más opciones terapéuticas que en décadas precedentes y por la selección de pacientes ambulatorios en su mayoría en remisión clínica.

El porcentaje de uso de suplementos de vitamina D en nuestro trabajo también fue bajo, siendo empleados en el contexto del tratamiento esteroideo activo para disminuir efectos deletéreos sobre el metabolismo óseo. Con respecto a esta cuestión, un estudio en el que aproximadamente un 35% de los pacientes usaban suplementos de vitamina D más de 4 días por semana, observó unas concentraciones de 25OHD más altas (diferencias de 10 nmol/L) en los grupos

suplementados independientemente del subtipo de EII y del grado de actividad. Los autores del estudio sugirieron que la absorción de vitamina D podría ser adecuada incluso en períodos de actividad y abren una puerta a la suplementación de vitamina D en esta situación. Serán los estudios de intervención bien diseñados los que respondan a esa cuestión (Hlavaty, y otros, 2014).

Por otra parte, ambos, tratamiento inmunosupresor y biológico, no se asociaron con el estatus de vitamina D en nuestro estudio. En un estudio alemán tampoco observaron una relación entre el tratamiento inmunosupresor y el estatus de vitamina D en CU o EC (Schaffler, y otros, 2018). Sin embargo, en este trabajo, los pacientes con EC en tratamiento anti-TNF α exhibieron unos niveles de vitamina D significativamente más altos que los pacientes sin esta terapia. En este sentido, estudios recientes señalan una asociación entre la consecución de unos niveles adecuados de vitamina D y una mayor durabilidad del tratamiento biológico (Zator, y otros, 2014) (Winter, y otros, 2017) (Santos-Antunes, Nunes, Lopes, & Macedo, 2016).

Otro aspecto poco investigado en los estudios que evalúan el déficit de vitamina D en la EII, es la ingesta oral diaria de la misma. En nuestro trabajo obtuvimos datos de encuestas dietéticas semanales en 149 pacientes con EII. La mediana (rango intercuartílico) de ingesta diaria de vitamina D en CU y EC fue de 5,33(6,7) mcg y 3,69(3,3) respectivamente, sin observarse diferencias significativas entre ambas entidades ($p=0,06$). Un estudio español poblacional (18-60 años) con una muestra representativa de 418 personas a las que se les realizó una encuesta dietética de 24 horas en dos días consecutivos obtuvo una media de 3,5 mcg/día (González-Rodríguez, Estaire, Peñas-Ruiz, & Ortega, 2013). Tanto nuestro trabajo, como el estudio poblacional español, revelan ingestas diarias de vitamina D muy por debajo de las 600 UI (15 mcg) de ingesta diaria recomendadas (IDR) en la actualidad. En

el caso del estudio nacional, en el 98% y 93,5% de los participantes se registraron ingestas inferiores a la IDR y al 67% de la IDR, respectivamente. Nuestros datos son muy similares, con ingestas inferiores de vitamina D a la IDR [95,3% (EC) y 95,2% (CU)] y al 67% de la IDR [87,9%(EC) y 81%(CU)] (Olmedo-Martín, González-Molero, Oliveira, Amo-Trillo, & Jiménez-Pérez, Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica, 2019).

En el citado estudio caso-control holandés y utilizando una encuesta dietética donde se recogía la ingesta de vitamina D en los 3 días previos a la consulta, se describe una mediana de ingesta de 7.4 (4.45–12.80) mcg/día en pacientes con EC y de 6.1 (4.55–10.65) en controles sanos (De Bruyn, y otros, 2014). Sólo el 25% de los pacientes con EC y el 11% de los controles alcanzaron la IDR vigente en Holanda en el momento del estudio. Las diferencias en la medianas de ingesta de vitamina D entre nuestro estudio y el trabajo holandés (sobre todo en los que se refiere a la EC) pueden radicar en las políticas de fortificación con vitamina D (ausentes en España) de ciertos alimentos llevada a cabo en países de latitudes desfavorables en cuanto a horas de exposición solar.

Nuestro trabajo no apreció asociaciones significativas entre los niveles de ingesta de vitamina D diaria entre los distintos subgrupos de estatus de vitamina D ni en los 149 pacientes con EII ni separado por entidades. Los autores del estudio holandés tampoco apreciaron relación entre la ingesta de vitamina D diaria y la concentración de vitamina D. Dado que la ingesta de 100UI (2,5 mcg) de vitamina D puede elevar sólo 1 ng/ml los niveles séricos de 25(OH)D, es improbable que ésta, de forma aislada tenga una contribución determinante al estatus total de vitamina D en los pacientes con EII.

6.6. Limitaciones y fortalezas del estudio

Una de las fortalezas de este estudio es la inclusión de una muestra amplia y bastante representativa de una población de pacientes con EII en seguimiento ambulatorio en un hospital de referencia regional del sur de España.

Otro aspecto favorable es la recogida prospectiva de los datos clínicos y otras variables del estudio por un equipo de especialistas en EII y nutrición clínica con amplia experiencia.

La distinción de la estación de la determinación de la vitamina D, es otro parámetro no contemplado en otros estudios y que incide de forma relevante en la valoración de su prevalencia.

Con respecto a la valoración de la relación entre la actividad de la EII y la vitamina D (el otro objetivo principal de este estudio), la inclusión de la calprotectina fecal aportó un valor añadido por su sensibilidad y especificidad para detectar inflamación intestinal. La calprotectina fecal se muestra superior a otros parámetros incluidos en la mayoría de trabajos como los índices clínicos de actividad o la proteína C reactiva cuya discriminación es inferior en este aspecto particular.

Por último, otra fortaleza del estudio es la inclusión de la valoración del papel y la contribución de determinadas variables (aunque en un subgrupo de pacientes) escasamente contempladas en estudios de diseño similar que son importantes para entender el estatus de vitamina D en un paciente con EII. Entre ellas se incluyen la exposición y protección solar, la ingesta dietética de vitamina D, la actividad física y variables psicológicas.

No obstante, las limitaciones de nuestro trabajo son también múltiples. El diseño transversal imposibilita extraer conclusiones de causalidad. Además, la ausencia de un grupo de controles sanos es otro inconveniente importante. La disponibilidad de datos de prevalencia poblacional de deficiencia de vitamina D en nuestra área de salud y con el mismo método de determinación que el empleado en nuestro trabajo contrarresta parcialmente esta limitación. El sesgo de selección que supuso incluir a pacientes de un solo centro, y además de un hospital regional de tercer nivel, pudo incluir a pacientes con un perfil de EII más grave. Por otra parte, el método bioquímico de determinación empleado en este trabajo no es el considerado el patrón de oro. No obstante, los inmunoensayos actuales se han estandarizado y extendido frente a la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (muy compleja y costosa) y ofrecen cada vez mas fiabilidad. La técnica empleada en nuestro estudio (inmunoensayo de electroquimioluminiscencia) fue calibrada conforme a estándares internacionales.

Por último, y como reseñamos previamente en la discusión, otra limitación es la ausencia de múltiples etnias en la muestra, hecho que nos imposibilitó evaluar la influencia de la raza sobre la concentración de vitamina D.

6.7. Implicaciones para la práctica clínica y la investigación

Como hemos expresado anteriormente en diversos apartados, hasta nuestro estudio, no se disponía de datos publicados sobre la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes ambulatorios con EII en nuestro país.

Este trabajo supone un punto de partida para la evaluación de este aspecto por otros investigadores españoles y es una de sus principales aportaciones. Nuestros resultados revelan que la prevalencia de deficiencia de vitamina D es especialmente alta en pacientes con EC y en el periodo invernal. Se necesitan más estudios de prevalencia en diferentes comunidades autónomas para compararlos con nuestros resultados, y que, además evalúen la estacionalidad de la determinación bioquímica de vitamina D.

De esta forma, los datos obtenidos invitan inicialmente al cribado anual, preferentemente en invierno, de la concentración de 25OHD sérica en estos pacientes, con el objetivo de conseguir su repleción mediante la suplementación oral. Por otra parte, y dada la potencial importancia del estatus de vitamina D no sólo en el mantenimiento del metabolismo fosfocálcico sino en otras esferas de la salud gastrointestinal, consideramos que debería incluirse por parte de los gastroenterólogos la determinación de vitamina D en los paneles bioquímicos rutinarios de seguimiento de estos pacientes (al igual que ocurre con la determinación de la vitamina B12 en la EC con resecciones ileales previas o localización ileocolónica).

Con respecto al segundo objetivo principal que nos proponíamos, este

estudio confirma no sólo la asociación de la concentración de vitamina D con los índices clínicos habitualmente empleados en la práctica clínica, sino también ratifica los resultados obtenidos en cinco estudios previos y en latitudes diferentes, que asociaron niveles más elevados de calprotectina fecal con un estatus deficiente de vitamina D en pacientes con EC. Ello contrarresta el componente subjetivo parcial del que adolecen los índices clínicos.

El empleo en un subgrupo de pacientes de nuestro trabajo de cuestionarios de exposición y protección solar, y la evaluación de su correlación con la concentración sérica de vitamina D, ha sido poco explorada en países de nuestro entorno. A pesar de que la correlación entre estos cuestionarios y el nivel de vitamina D fue significativa, también fue modesta, lo que anima a seguir diseñando y perfeccionando dichos cuestionarios en aras de obtener un método de cribado más eficiente e intensivo en pacientes con exposiciones solares bajas (principal determinante del estatus de vitamina D de un individuo).

A pesar de la creciente evidencia acumulada, siguen existiendo muchos interrogantes en lo que respecta al papel desempeñado por la vitamina D en el curso evolutivo de la EII. En este sentido, es necesario que los próximos estudios experimentales de intervención tengan un diseño más riguroso, con una potencia estadística suficiente y unos niveles objetivo de vitamina D más altos (probablemente superiores a 40-50 ng/ml) para evaluar su verdadero potencial inmunomodulador. A su vez los objetivos primarios deberían incluir variables objetivas de respuesta más allá de los habituales índices clínicos empleados hasta el momento, esto es, variables endoscópicas, histológicas o marcadores no invasivos de inflamación intestinal como la calprotectina fecal.

Un reciente estudio describió la asociación de la disminución de la concentración de productos del catabolismo de la vitamina

D tales como 24,25(OH)₂D y la EC activa. Además, tras el paso de estos pacientes a una situación de remisión, los niveles séricos de 24,25(OH)₂D se igualaron con los de los pacientes sin actividad inflamatoria previa y que no cambiaron su estatus de actividad inflamatoria (Haifer, y otros, 2019). La utilidad de estos catabolitos o de otros metabolitos activos como biomarcadores de actividad requiere más investigación.

Otra asignatura pendiente es el control de factores de confusión presentes en el grupo control, sobre todo en lo referente a exposición/protección solar y la ingesta de alimentos fortificados con vitamina D.

Las cuestiones éticas acerca de la posibilidad de dejar sin suplementación a pacientes con valores deficientes o insuficientes de vitamina D, son otro aspecto que ha de ser contemplado. Por último, la estandarización de métodos de determinación de vitamina D es otra cuestión primordial, que limita en ocasiones la comparación adecuada entre los diferentes estudios.

CONCLUSIONES

7

1
2
3
4
5
6
7
8
9



• CAPÍTULO 7 •

C O N C L U S I O N E S

1.

La prevalencia de valores deficientes e insuficientes de vitamina D en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ambulatorios de nuestra área de salud fue elevada.

2.

En nuestro estudio dicha prevalencia fue superior en pacientes con enfermedad de Crohn con respecto a los pacientes con colitis ulcerosa.

3.

La estación de la determinación bioquímica influyó de forma significativa en la prevalencia del déficit de vitamina D en los pacientes ambulatorios con enfermedad inflamatoria intestinal de nuestra área.

4.

Existió una asociación significativa entre la concentración de vitamina D y los

índices de actividad clínicos empleados en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (Harvey-Bradshaw e índice de Mayo Parcial).

5.

Se observó una correlación inversa significativa entre los niveles de calprotectina fecal y la concentración de vitamina D. Además, se registró un descenso significativo en la mediana de la concentración de calprotectina fecal a medida que se progresaba en la categoría de 25OHD sérica (deficiencia, insuficiencia o niveles adecuados), tanto en la serie completa de pacientes como en los pacientes con enfermedad de Crohn por separado. En términos cuantitativos, la mediana de concentración de calprotectina fecal en el grupo de pacientes con enfermedad de Crohn y valores deficientes de vitamina D casi dobló a la de los pacientes con niveles adecuados.

6.

En pacientes con valores de calprotectina fecal indicativos de actividad endoscópica

(>170 mcg/g), la mediana de concentración de vitamina D fue significativamente inferior a la del grupo de pacientes con valores de calprotectina compatibles con remisión endoscópica (<170 mcg/g).

7.

En un subanálisis de 149 pacientes no se demostró asociación entre la concentración de vitamina D y la calidad de vida, los síntomas psicológicos o la actividad física.

8.

La exposición solar evaluada por cuestionarios autocumplimentados validados podría ser una herramienta de cribado de pacientes con EII con un mayor riesgo de deficiencia de vitamina D.



· CAPÍTULO 8 ·

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



1
2
3
4
5
6
7
8
9



• CAPÍTULO 8 •

R E F E R E N C I A S
B I B L I O G R Á F I C A S

- Abdel-Wareth, L., Haq, A., Turner, A., Khan, S., Salem, A., & Mustafa, F. (2013). Total Vitamin D Assay Comparison of the Roche Diagnostics "Vitamin D Total" Electrochemiluminescence Protein Binding Assay with the Chromsystems HPLC Method in a Population with both D2 and D3 forms of Vitamin D. *Nutrients*, 971-980.
- Abe, E., MiyaurWa, C., Sakagami, H., Takeda, M., Konno, K., & Yamazaki, T. (1981). Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced Wby 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, 4990-4994.
- Abraham, C., & Cho, J. (2009). Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1090-1100.
- Alcalá, M., Casellas, F., Fontanet, J., Prieto, L., & Malagelada, J. (2014). Shortened questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 383-391.
- Alhassan, H., Mirshafiey, A., Vahedi, H., Hemmasi, G., Moussavi Nasl Khamench, A., & Parastouei, K. (2017). Immunoregulation of inflammatory and inhibitory cytokines by vitamin D3 in patients with inflammatory bowel diseases. *Scandinavian Journal of Immunology*, 386-394.
- Alrefai, D., Jones, J., El-Matary, W., Whiting, S., Aljebreen, A., & Mirhosseini, N. (2017). The association of vitamin D status with disease activity in a cohort of Crohn's disease patients in Canada. *Nutrients*, 1112.
- Ananthakrishnan, A., Cagan, A., Gainer, V., Cai, T., Cheng, S., & Savova, G. (2013). Normalization of plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1921-1927.
- Ananthakrishnan, A., Cagan, A., Gainer, V., Cheng, S., Cai, T., & Szolovits, P. (2014). Higher plasma vitamin D is associated with reduced risk of Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel diseases. *Alimentary*

Pharmacology and Therapeutics, 1136-1142.

- Ananthakrishnan, A., Khalili, H., Higuchi, L., Bao, Y., Korzenik, J., & Giovannucci, E. (2012). Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 482-489.
- Annese, V., Daperno, M., Rutter, M., Amiot, M., Bossuyt, P., & East, J. (2013). European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohns and Colitis*, 982-1018.
- Assa, A., Vong, L., Pinnel, L., Rautava, J., Avitzur, N., Johnson-Henry, K., & Sherman, P. (2015). Vitamin D deficiency predisposes to adherent-invasive Escherichia coli-induced barrier dysfunction and experimental colonic injury. *Inflammatory Bowel Disease*, 297-306.
- Baker, D., Lee, M., Jones, G., Brown, S., & Lobo, A. (2017). The informational needs and preferences of patients considering surgery for ulcerative colitis: results of a qualitative study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 179-90.
- Bashir, M., Prietl, B., Tauschmann, M., Mautner, S., Kump, P., & Treiber, G. (2016). Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *European Journal of Nutrition*, 1479-1489.
- Basit, S. (2013). Vitamin D in health and disease: a literature review. *British Journal of Biomedical Science*, 161-172.
- Bendix, M., Greisen, S., Dige, A., Hvas, C., Bark, N., & Jorgensen, S. (2017). Vitamin D increases programmed death receptor-1 expression in Crohn's disease. *Oncotarget*, 24177.
- Benitez, J., Meuwis, M., Reenaers, C., Van Kemseke, C., Meunier, P., & Louis, E. (2013). Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut*, 1806-1816.
- Bernink, J., Peters, C., Munneke, M., te Velde, A., Meijer, S., & Weijer, K. (2013). Human type 1 innate lymphoid cells accumulated in inflamed mucosal tissues. *Nature Immunology*, 221-229.
- Bernstein, C., Ng, S., Lakatos, P., Moum, B., & Loftus, E. (2013). A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2001-2010.
- Best, W., Beckett, J., Singleton, J., & Kern, F. (1976). Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology*, 439-44.
- Bikle, D. (2004). Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *Journal of Cellular Biochemistry*, 436-444.
- Bischoff-Ferrari, H. (2008). Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 55-71.
- Bittar, F., Castro, C., & Szenjfeld, V. (2018). Screening for vitamin D deficiency in a tropical area: results of a sun exposure questionnaire. *BMC Endocrine Disorders*, 44.
- Brain, O., Cooney, R., Simmons, A., & Jewell, D. (2012). Functional consequences of mutations in the autophagy genes in the pathogenesis of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 778-781.

• CAPÍTULO 8 •

Referencias bibliográficas

- Brant, S. (2011). Update on the heredability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1-5.
- Brazil, J., Louis, N., & Parkos, C. (2013). The role of polymorphonuclear leukocyte trafficking in the perpetuation of inflammation during inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1556-1565.
- Burisch, J., Pedersen, N., Cukovic-Cavka, S., Brinar, M., & Kaimakliotis, I. (2014). East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*, 588-597.
- Burrelli Scotti, G., Afferri, M., De Carolis, A., Vaiarello, V., Fassino, V., & Ferrone, F. (2018). Factors affecting vitamin D deficiency in active inflammatory bowel diseases. *Digestive and Liver Disease*, 657-662.
- Carter, G., Berry, J., Durazo-Arvizu, R., Gunter, E., Jones, G., & Jones, J. (2018). Hidroxyvitamin D assays: an historical perspective from DEQAS. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 30-35.
- Caviezel, D., Maissen, S., Niess, J., Kiss, C., & Hruz, P. (2018). High prevalence of vitamin D deficiency among patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Intestinal Diseases*, 200-210.
- Chen, J., Bruce, D., & Cantorna, M. (2014). Vitamin D receptor expression controls proliferation of naïve CD8+ T cells and development of CD8 mediated gastrointestinal inflammation. *BMC Immunology*, 6.
- Chen, S., Wang, P., Zhu, J., Chen, G., Zhang, J., & Chen, Z. (2015). Protective effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial tight junction injury in caco-2 cell monolayers. *Inflammation*, 375-383.
- Chetcuti Zammit, S., Ellul, P., Girardin, G., Valpiani, D., Nielsen, K., & Olsen, J. (2018). Vitamin D deficiency in a European inflammatory bowel disease inception cohort: an EPI-IBD study. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1297-1303.
- Chiorean, M., Sandrasegaran, K., Saxena, R., Maglinte, D., Nakeeb, A., & Johnson, C. (2007). Correlation of CT enteroclysis with surgical pathology in Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*, 2541-2550.
- Choy, M., Visvanathan, K., & De Cruz, P. (2017). An overview of the innate and adaptative immune system in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2-13.
- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, J. (2016). Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action and pleiotropic effects. *Physiological Reviews*, 365-408.
- Christakos, S., Lieben, L., Masuyama, R., & Carmeliet, G. (2014). Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bonekey Reports* 3, 496.
- Chu, H., Khosravi, A., Kusumawardhani, I., Kwon, A., Vasconcelos, A., & Cunha, L. (2016). Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science*, 1116-1120.
- Cisneros, C., Thompson, T., Baluyot, N., Smith, A., & Tapavicza, E. (2017). The role of tachysterol in vitamin D photosynthesis – a non-adiabatic molecular dynamics study. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 5763-5767.

- Colombel, J., Sandborn, W., Rutgeerts, P., Enns, R., Hanauer, S., & Panaccione, R. (2007). Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 52-65.
- Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 1785-1794.
- Cowen, L., Idecker, T., Raphael, B., & Sharan, R. (2017). Network propagation: an universal amplifier of genetic associations. *Nature Reviews Genetics*, 551-562.
- Crohn, B., Ginzburg, L., & Oppenheimer, G. (1932). Regional ileitis: a pathological and clinical entity. *JAMA*, 1323-9.
- D'Haens, G., Ferrante, M., Vermeire, S., Baert, F., Noman, M., & Moortgar, L. (2012). Faecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2218-2224.
- Dadaei, T., Safapoor, M., Asadzadeh Aghdaei, H., Balaii, H., Pourhoseingholi, M., & Naderi, N. (2015). Effect of vitamin D3 supplementation on TNF- α serum level and disease activity index in Iranian IBD patients. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 49-55.
- Danese, S., Fiorino, G., Mary, J., Lakatos, P., D'Haens, G., & Moja, L. (2015). Development of red flags index for early referral of adults with symptoms and signs suggestive of Crohn's disease. An IOIBD initiative. *Journal of Crohn's and Colitis*, 601-606.
- Daperno, M., D'Haens, G., Van Assche, G., Baert, F., Bulois, P., & Maunory, V. (2004). Development and validation of a new, simplified endoscopy activity score for Crohn's disease. *Gastrointestinal Endoscopy*, 505-512.
- De Bruyn, J., van Heeckeren, R., Ponsioen, C., van den Brink, G., Lowenberg, M., & Bredenoord, A. (2014). Vitamin D deficiency in Crohn's disease and healthy controls: a prospective case-control study in the Netherlands. *Journal of Crohns and Colitis*, 1267-1273.
- De Souza, H. (2017). Etiopatogenesis of inflammatory bowel disease: today and tomorrow. *Current Opinion in Gastroenterology*, 222-229.
- De Souza, H., & Fiocchi, C. (2016). Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature Reviews in Gastroenterology and Hepatology*, 13-27.
- De Souza, H., Fiocchi, C., & Iliopoulos, D. (2017). The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nature Reviews in Gastroenterology and Hepatology*, 739-49.
- de Troya-Martín, M., de Gálvez-Aranda, M., Rivas-Ruiz, F., Blázquez-Sánchez, N., Fernández-Morano, M., & Padilla-España, L. (2018). Prevalence and predictors of sunburn among beachgoers. *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine*, 122-129.
- Del Pinto, P., Pietropaoli, D., Chandar, A., Ferri, C., & Cominelli, F. (2015). Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2708-2717.
- Dias de Castro, F., Magalhaes, J., Boal Carvalho, P., Moreira, M., Mota, P., & Cotter, J. (2015). Lower levels of vitamin D correlate with clinical disease activity and quality of life in inflammatory bowel disease. *Arquivos de Gastroenterologia*, 260-265.

• CAPÍTULO 8 •

Referencias bibliográficas

- Dixon, K., Deo, S., Wong, G., Slater, M., Norman, A., & Bishop, J. (2005). Skin cancer prevention: a possible role of 1,25dihydroxyvitamin D3 and its analogs. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 137-143.
- Du, J., Chen, Y., Shi, Y., Liu, T., Tang, Y., & Ge, X. (2015). 1,25-Dihydroxyvitamin D protects intestinal epithelial barrier by regulating the myosin light chain kinase signaling pathway. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2495-2506.
- Ducharme-Bénard, S., Côté-Daigneault, J., Lemoyne, M., Orlicka, K., Lahaie, R., & Weber, A. (2016). Patients with inflammatory bowel disease are unaware of the impact of smoking on their disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 490-497.
- Dumitrescu, G., Mihai, C., Dranga, M., & Prelipcean, C. (2014). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and inflammatory bowel disease characteristics in Romania. *World Journal of Gastroenterology*, 2392-2396.
- Elliot, T., Hudspith, B., Wu, G., Cooley, M., Parkes, G., & Quinones, B. (2013). Quantification and characterization of mucosa-associated and intracellular *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2326-2338.
- Erben, R., & Andrukhova, O. (2017). FGF23-Klotho signaling axis in the kidney. *Bone*, 62-68.
- Feakins, R. (2013). British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *Journal of Clinical Pathology*, 1005-1026.
- Feuerstein, J., Nguyen, G., Kupfer, S., Falck-Ytter, Y., & Singh, S. (2017). American Gastroenterological Association Institute Guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 827-834.
- Fiorino, G., & Danese, S. (2014). Commentary: Adjunct antibiotic combination therapy for ulcerative colitis, is it time to investigate *Fusobacterium varium*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1333-1334.
- Florin, T., Paterson, E., Fowler, E., & Radford-Smith, G. (2006). Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 306-311.
- Foell, D., Wittkowski, H., & Roth, J. (2009). Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular marker of intestinal inflammation and damage. *Gut*, 859-868.
- Fontenot, J., Gavin, M., & Rudensky, A. (2003). Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nature Immunology*, 330-336.
- Forbes, A. (2003). Clinical presentation and diagnosis of Crohn disease. En L. Sutherland, *Inflammatory bowel diseases* (págs. 183-198). New York: Churchill Livingstone.
- Franck, D., St Amand, A., Feldman, R., Boedeker, E., Harpaz, N., & Pace, N. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 13780-13785.
- Freeman, H. (2014). Natural history and long term clinical course of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 31-36.
- Frigstad, S., Hoivik, M., Jahnsen, J., Cvancarova, M., Grimstad, T., & Berset, I. (2018).

Fatigue is not associated with vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease patients. *World Journal of Gastroenterology*, 3293-3301.

- Frigstad, S., Hoivik, M., Jahnsen, J., Dahl, S., Cvancarova, M., & Grimstad, T. (2017). Vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence and predictors in a Norwegian outpatient population. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 100-106.
- Frolkis, A., Dykeman, J., Negrón, M., Debruyn, J., Jette, N., & Fiest, K. (2013). Risk of surgery for inflammatory bowel disease has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*, 996-1006.
- Fu, Y., Chatur, N., Cheong-Lee, C., & Salh, B. (2012). Hypovitaminosis D in adults with inflammatory bowel disease: potential role of ethnicity. *Digestive Diseases and Science*, 2144-2148.
- Fumery, M., Singh, S., Dulai, P., Gower-Rousseau, C., Peyrin-Biroulet, L., & Sandborn, W. (2018). Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 343-356.
- Gallagher, C., Sai, A., Templin, I., & Smith, L. (2012). Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 672.
- Gallego, J., & Echarri, A. (2018). Role of magnetic resonance imaging in the management of perianal Crohn's disease. *Insights Imaging*, 47-58.
- Garg, M., Rosella, O., Lubel, J., & Gibson, P. (2013). Association of circulating vitamin D concentrations with intestinal but not systemic inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2634-2663.
- Garg, M., Rosella, O., Rosella, G., Wu, Y., Lubel, J., & Gibson, P. (2018). Evaluation of a 12-week targeted vitamin D supplementation regimen in patients with active inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, 1375-1383.
- Garg, U. (2018). 25-Hydroxvitamin D testing. *Clinics in Laboratory Medicine*, 439-453.
- Garland, C., Garland, F., Gorham, E., Lipkin, M., Newmark, H., & Mohr, S. (2006). The role of vitamin D in cancer prevention. *American Journal of Public Health*, 252-261.
- Gerlach, K., Hwang, Y., Nikolaev, A., Atreya, F., Dornhorff, H., & Steiner, S. (2014). TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T-cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Nature Immunology*, 676-86.
- Gil, A., Plaza-Díaz, J., & Mesa, M. (2018). Vitamin D: classic and novel actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 87-95.
- Gionchetti, P., Dignass, A., Danese, S., Dias, F., Rogler, G., & Lakatos, P. (2017). 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *Journal of Crohns and Colitis*, 135-149.
- Gisbert, J., González-Lama, Y., & Mate, J. (2007). Role of biological markers in inflammatory bowel disease. *Gastroenterología y Hepatología*, 117-129.
- Glanz, K., Yaroch, A., Dancel, M., Saraiya, M., Crane, L., & Buller, D. (2008). Measures of sun exposure and sun protection practices for behavioral and epidemiologic research. *Archives of Dermatology*, 217-222.

• CAPÍTULO 8 •

Referencias bibliográficas

- **Glauben, R., & Siegmund, B. (2011).** Inhibition of histone deacetylase in inflammatory bowel diseases. *Molecular Medicine*, 426-433.
- **Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., H, T., Van Assche, G., & Lindsay, J. (2017).** 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *Journal of Crohns and Colitis*, 3-25.
- **Gomollón, F., Hinojosa, J., & Gassull, M. (2019).** *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. Majadahonda (Madrid): ERGON.
- **González-Molero, I., Morcillo, S., Valdés, S., Pérez-Valero, V., Botas, P., & Delgado, E. (2011).** Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 321-328.
- **González-Rodríguez, L., Estaire, P., Peñas-Ruiz, C., & Ortega, R. (2013).** Vitamin D intake and dietary sources in a representative sample of Spanish adults. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 64-72.
- **Górriz, S., & Estela, P. (2014).** Influencia del inmunoensayo empleado en la determinación de vitamina D sérica. *Endocrinología y Nutrición*, 123-129.
- **Gower-Rousseau, C., Sarter, H., Savoye, G., Tavernier, N., Fumery, M., & Sandborn, W. (2017).** Validation of the inflammatory bowel disease disability index in a population-based cohort. *Gut*, 588-596.
- **Gower-Rousseau, C., Vasseur, F., Fumery, M., Savoye, G., Salleron, J., & Dauchet, L. (2013).** Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Digestive and Liver Disease*, 89-94.
- **Gubatan, J., Mitsuhashi, S., Longhi, M., Zenlea, T., Rosenberg, L., & Robson, S. (2018).** Higher serum vitamin D levels are associated with protective serum cytokines in patients with ulcerative colitis. *Cytokine*, 38-45.
- **Gubatan, J., Mitsuhashi, S., Zenlea, T., Rosenberg, L., Robson, S., & Moss, A. (2017).** Low serum vitamin D during remission increases risk of clinical relapse in patients with ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 240-246.
- **Guyatt, G., Mitchell, A., Irvine, E., Singer, J., Williams, N., & Goodacre, R. (1989).** A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 804-10.
- **Hadden, M. (2016).** Hedgehog and vitamin D signaling pathways in development and disease. *Vitamines and Hormones*, 232-254.
- **Hagen, J., & Pugliano-Mauro, M. (2018).** Nonmelanoma Skin Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease Undergoing Thiopurine Therapy: A Systematic Review of the Literature. *Dermatologic Surgery*, 469-480.
- **Haifer, C., Lawrance, I., Center, R., Clarke, M., Hart, P., & Eisman, J. (2019).** Vitamin D metabolites are lower with active Crohn's disease and spontaneously recover with development of remission. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 1-12.
- **Ham, M., Longhi, M., Lahiff, C., Cheifetz, A., Robson, S., & Moss, A. (2014).** Vitamin D levels in a adults with Crohn's disease are responsive to disease activity and treatment. *Inflammatory Bowel Diseases*, 856-860.
- **Hanwell, H., Vieth, R., Cole, D., Scillitani, A., Modoni, S., & Frusciante, V. (2010).** Sun

exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in caucasian hospital workers in southern Italy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 334-337.

- Harbord, M., Annese, V., Vavricka, S., Allez, M., Barreriro-de-Acosta, M., & Boberg, K. (2016). The first European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohns and Colitis*, 239-254.
- Harvey, R., & Bradshaw, J. (1980). A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*, 514.
- Hasler, R., Kerick, M., Mah, N., Hultschig, C., Richter, G., & Bretz, F. (2011). Alterations of pre-mRNA splicing in human inflammatory bowel disease. *European Journal of Cell Biology*, 603-611.
- Hassan, V., Hassan, S., Seyed-Javad, P., Ahmad, K., Asieh, H., & Maryam, S. (2013). Association between serum 25 (OH) vitamin D concentrations and inflammatory bowel diseases (IBDs) activity. *Medical Journal of Malaysia*, 34-38.
- He, L., Liu, T., Shi, Y., Tian, F., Hu, H., & Deb, D. (2018). Gut epithelial vitamin D receptor regulates microbiota – dependent mucosal inflammation by suppressing intestinal epithelial cell apoptosis. *Endocrinology*, 967-979.
- Helzlsouer, K. (2010). VDPP Steering Committee: Overview of the cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *American Journal of Epidemiology*, 4-9.
- Hilger, J., Friedel, A., Herr, R., Rausch, T., Roos, F., & Wahl, D. (2013). A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition*, 1-23.
- Hlavaty, T., Krajcovicova, A., Koller, T., Toth, J., Nevidanska, M., & Huorka, M. (2014). Higher vitamin D serum concentration increases health relate quality of life in patients with inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 15787-15796.
- Holick, M. (1989). Phylogenetic and Evolutionary Aspects of Vitamin D from Phytoplankton to Humans. En P. Pang, & M. Schreiberman, *Vertebrate Endocrinology: Fundamentals and Biomedical Implications* (págs. 7-43). Orlando: Academic Press, Inc. (Harcourt Brace Jovanovich).
- Holick, M. (2003). Vitamin D: A millennium perspective. *Journal of Cellular Biochemistry*, 296-307.
- Holick, M. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 266-281.
- Holick, M. (2011). Vitamin D: Evolutionary, Physiological and Health Perspectives. *Current Drug Targets*, 4-18.
- Holick, M., Binkley, N., Bischoff-Ferrari, H., Gordon, C., Hanley, D., & Heaney, R. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1911-1930.
- Holliday, R. (2006). Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics*, 76-80.
- Iida, T., Onodera, K., & Nakase, H. (2017). Role of autophagy in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 1944-1953.
- Ina, K., Itoh, J., Fukushima, K., Kusugami, K., Yamaguchi, T., & Kyokane, K. (1999). Resistance of Crohn's disease T cells to multiple apoptotic signals is associated

• CAPÍTULO 8 •

Referencias bibliográficas

with a Bcl-2-/Bax mucosal imbalance. *The Journal of Immunology*, 1081-1090.

- Irvine, E. (1995). Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. Mc Master IBD Study Group. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 27-32.
- James, S., Wise, P., Zuluaga-Toro, T., Schwartz, D., Washington, M., & Shi, C. (2014). Identification of pathologic features associated with "ulcerative colitis -like" Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 13139-13145.
- Janssen, C., Globig, A., Busse Grawitz, A., Bettinger, D., & Hasselblatt, P. (2019). Seasonal variability of vitamin D status in patients with inflammatory bowel disease. A retrospective cohort study. *PLoS One*, e0217238.
- Jensen, M., Kjeldsen, J., & Nathan, T. (2011). Fecal calprotectin is equally sensitive in Crohn's disease affecting the small bowel and colon. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 694-700.
- Jewel, T. (2003). Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. En J. Satsangi, & L. Sutherland, *Inflammatory bowel diseases* (págs. 169-181). New York: Churchill Livingstone.
- Jin, D., Wu, S., Zhang, Y., Lu, R., Xia, Y., & Dong, H. (2015). Lack of vitamin D receptor causes dysbiosis and changes the functions of the murine intestinal microbiome. *Clinical Therapeutics*, 96-1009.
- Joosens, M., Huys, G., Cnockaert, M., De Preter, V., Verbeke, K., & Rutgeerts, P. (2011). Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*, 631-617.
- Jorgensen, S., Agnholt, J., Glerup, H., Lyhne, S., Villadsen, G., & Hvas, C. (2010). Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 377-383.
- Jorgensen, S., Hvas, C., Agnholt, J., Christensen, L., Heickendorff, L., & Dahlerup, J. (2013). Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. *Journal of Crohns and Colitis*, 407-413.
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R., Duer, R., Mc Govern, D., & Hui, K. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 119-124.
- Jun, J., Yoon, H., Choi, Y., Shin, C., Park, Y., & Kim, N. (2019). The effect of vitamin D administration on inflammatory markers in patients with inflammatory bowel disease. *Intestinal Research*, 210-217.
- Kabanni, T., Koutroubakis, I., Schoen, R., Ramos-Rivers, C., Shah, N., & Swoger, J. (2016). Association of vitamin D level with level with clinical status in inflammatory bowel disease: a 5-year longitudinal study. *American Journal of Gastroenterology*, 712-719.
- Kaplan, G., & Ng, S. (2017). Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 313-321.
- Karatzas, P., Gazouli, M., Safioleas, M., & Mantzaris, G. (2014). DNA methylation changes in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*, 125-132.
- Knights, D., Lassen, K., & Xavier, R. (2013). Advances in inflammatory bowel disease

pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*, 1505-1510.

- Ko, K., Kim, Y., Lee, B., Choi, J., Woo, Y., & Kim, J. (2018). Vitamin D deficiency is associated with disease activity in patients with Crohn's disease. *Intestinal Research*, 70-77.
- Konya, V., Czarnewski, P., Forkel, M., Rao, A., Kokkinou, E., & Villablanca, E. (2018). Vitamin D downregulates the IL-23 receptor pathway in human mucosal group 3 innate lymphoid cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 279-292.
- Langner, C., Magro, F., Ensari, A., Mantzaris, G., & Villanacci, V. (2014). The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Archiv*, 511-527.
- Law, A., Dutta, U., Kochhar, R., Vaishnavi, C., Kumar, S., & Noor, T. (2019). Vitamin D deficiency in adult patients with ulcerative colitis: prevalence and relationship with disease severity, extent, and duration. *Indian Journal of Gastroenterology*, 6-14.
- Lee, S., Metcalfe, A., Raman, M., Leung, Y., Aghajafari, F., & Letourneau, N. (2018). Pregnant women with inflammatory bowel disease are at increased risk of vitamin D insufficiency: a cross-sectional study. *Journal of Crohns Colitis*, 702-709.
- Lennard-Jones, J. (1989). Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2-6.
- Levine, B., Rodríguez, M., & Felsenfeld, A. (2014). Serum calcium and bone: effect of PTH, phosphate, vitamin D and uremia. *Nefrología*, 658-669.
- Li, J., Chen, N., Wang, D., Zhang, J., & Gong, X. (2018). Efficacy of vitamin D in treatment of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, e12662.
- Li, J., Tian, H., Jiang, H., & Han, B. (2014). Interleukin-17 SNPs and serum levels increase ulcerative colitis risk: a meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 15899-15909.
- Lichtenstein, G., Loftus, E., Isaacs, K., Regueiro, M., Gerson, L., & Sands, B. (2018). ACG Clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *American Journal of Gastroenterology*, 481-517.
- Lichtiger, S. (1990). Preliminary report: cyclosporine in treatment of severe ulcerative colitis. *Lancet*, 16-19.
- Lin, J., Chen, J., Zuo, J., Yu, A., Xiao, Z., & Deng, F. (2014). Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1407-1415.
- Liu, J., van Sommeren, S., Huang, H., Ng, S., Alberts, R., & Takahashi, A. (2015). Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature Genetics*, 979-986.
- Liu, Y., Chen, L., Zhi, C., Shen, M., Sun, W., & Miao, D. (2016). 1,25 (OH)₂D₃ deficiency induces colon inflammation via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines. *PLoS One*, e0146426.
- Lopez-Muñoz, P., Beltrán, B., Sáez-González, E., Alba, A., Nos, P., & Iborra, M. (2019). Influence of vitamin D deficiency on inflammatory markers and clinical disease activity in IBD patients. *Nutrients*, pii: E1059.

• CAPÍTULO 8 •

Referencias bibliográficas

- Lopez-Siles, M., Enrich-Capó, N., Aldeguer, X., Sabat-Mir, M., Duncan, S., & García-Gil, L. (2018). Alterations in the abundance and co-occurrence de Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii in the colonic mucosa of inflammatory bowel disease subjects. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 281.
- Louis, E., Vermeire, S., Rutgeerts, P., De Vos, M., Van Gossum, A., & Pescatore, P. (2002). A positive response to infliximab in Crohn's disease: association with a higher systemic inflammation before tretment but not with -308 TNF polymorphism. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 818-824.
- Love, J., Irvine, E., & Fedorak, R. (1992). Quality of life in inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 15-19.
- Lowe, A., Roy, P., B-Poulin, M., Michel, P., Bitton, A., & St-Onge, L. (2009). Epidemiology of Crohn's disease in Quebec, Canada. *Inflammatory Bowel Diseases*, 429-435.
- Lu, D., Lan, B., Din, Z., Chen, H., & Chen, G. (2017). A vitamin D receptor agonist converts CD4+ T cells to Foxp3+ regulatory T cells in patients with ulcerative colitis. *Oncotarget*, 53552-53562.
- Lu, Z., Chen, T., & Zhang, A. (2007). An evaluation of the vitamin D3 content in fish: is the vitamin D content adequate to satisfy the dietary requirement for vitamin D? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 642-644.
- Lucendo, A., Hervias, D., Roncero, O., Lorente, R., Bouhmidi, A., & Angueira, T. (2014). Epidemiology and temporal trends (2000-2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1399-1407.
- Lujan-Sanchis, M., Sanchis-Artero, L., Larrey-Ruiz, L., Peño-Muñoz, L., Nuñez-Martínez, P., & Castillo-López, G. (2016). Current role of capsule endoscopy in Crohn's disease. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 572-583.
- Luthold, R., Fernandes, G., Franco-de-Moraes, A., Folchetti, L., & Ferreira, S. (2017). Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism*, 76-86.
- Ma, Y., Johnson, C., & Trump, D. (2016). Mechanistic insights of vitamin D anticancer effects. *Vitamines and Hormones*, 395-431.
- Machiels, J., Joosens, M., Sabino, J., De Preter, V., Arijs, I., & Eeckhaut, V. (2014). A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*, 1275-1283.
- Magro, F., Gionchetti, P., Eliakim, R., Ardizzone, S., Armuzzi, A., & Barreiro-de Acosta, M. (2017). Third European Evience-based Consensus on the Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohns and Colitis*, 649-697.
- Magro, F., Langner, C., Driessen, A., Ensari, A., Geboes, K., & Mantzaris, G. (2013). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohns and Colitis*, 827-851.
- Maloy, K., & Powrie, F. (2011). Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory

bowel disease. *Nature*, 298-306.

- Manes, G., Imbesi, V., Ardizzone, S., Cassinotti, A., Bosani, M., & Masari, A. (2008). Appropriateness and diagnostic yield of colonoscopy in the management of patients with ulcerative colitis: a prospective study in an open access endoscopy service. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1133-1138.
- Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., & Frangeul, L. (2006). Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*, 205-11.
- Marigorta, U., Denson, L., Hyams, J., Mondal, K., Prince, J., & Walters, T. (2017). Transcriptional risk scores link GWAS to eQTLs and predict complications in Crohn's disease. *Nature Genetics*, 1517-1521.
- Martínez, C., Antolín, M., Santos, J., Torrejón, A., Casellas, F., & Borruel, N. (2008). Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *American Journal of Gastroenterology*, 643-648.
- Martland, G., & Shepherd, N. (2007). Indeterminate colitis: definition, diagnosis, implications and a plea for nosological sanity. *Histopathology*, 83-96.
- Mary, J., & Modigliani, R. (1989). Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut*, 983-989.
- Masachs, M., Casellas, F., & Malagelada, J. (2007). Spanish translation, adaptation, and validation of the 32-item questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease (IBDQ-32). *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 511-519.
- Mathur, J., Naing, S., Mils, P., & Limsui, D. (2017). A randomized clinical trial of vitamin D3(cholecalciferol) in ulcerative colitis patients with hipovitaminosis D3. *Peer J*, e3654.
- Mc Guckin, M., Eri, R., Simms, L., Florin, T., & Radford-Smith, G. (2009). Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 100-113.
- Meckel, K., Li, Y., Kocherginsky, M., Webwe, C., Almoghrabi, A., & Chen, X. (2016). Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associates with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 113-120.
- Medzhitov, R. (2003). The innate immune system. En W. Paul, *Fundamental Immunology* (págs. 497- 451). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Menchén, L., Colón, A., Madrigal, J., Beltrán, L., Botella, S., & Lizasoain, I. (2004). Activity of inducible and neuronal nitric oxide synthases in colonic mucosa predicts progression of ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 1756-1764.
- Mezquita Raya, P., Muñoz Torres, M., López Rodríguez, F., Martínez Martín, N., Conde Valero, A., & Ortego Centeno, N. (2002). Prevalence of vitamin D deficiency in populations at risk for osteoporosis: impact on bone integrity. *Medicina Clínica*, 85-89.
- Mikocka-Walus, A., Pittet, V., Rossel, J., & von Kanel, R. (2016). Symptoms of depression

• CAPÍTULO 8 •

Referencias bibliográficas

and anxiety are indepently associated with clinical recurrence of inflammatory bowel disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 829-835.

- **Molodecky, N., Soon, I., Rabi, D., Ghali, W., Ferris, M., & Chernoff, G. (2012).** Increasing incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases with time based on a systematic review. *Gastroenterology*, 46-54.
- **Moreiras Tuni, O., Carbajal, A., Cabrera Forneiro, L., & Cuadrado Vives, C. (2018).** *Tablas de composición de alimentos. Guía de prácticas*. 19ª ed. Madrid: Pirámide.
- **Narula, J., Cooray, M., & Anglin, R. (2017).** Impact of high-dose vitamin D3 supplementation in patients with Crohn's disease in remission: a pilot randomized double-blind controlled study. *Digestive Diseases and Science*, 448-455.
- **Naser, S., Arce, M., Khaja, A., Fernández, M., Naser, N., & Elwasila, S. (2012).** Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*, 412-424.
- **Navarro-Valverde, C., Sosa-Henriquez, M., Alhambra-Exposito, R., & Quesada-Gómez, J. (2016).** Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 205-208.
- **Ng, S., Shi, H., Hamidi, N., Underwood, F., Tang, W., & Benchimol, E. (2017).** Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21th century: a systematic review of population based-studies. *Lancet*, 2769-2778.
- **O'Sullivan, M. (2016).** Is vitamin D supplementation a viable treatment for Crohn's disease? *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 1-4.
- **Okazaki, R., Ozono, K., Fukumoto, S., Inoue, D., Yamauchi, M., & Minagawa, M. (2017).** Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan-proposal by an exert panel supported by Research Program of Intractable Disease, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and the. *Endocrine Journal*, 1-6.
- **Olmedo Martín, R., González Molero, I., Oliveira Fuster, G., Amo Trillo, V., & Jiménez Pérez, M. (2019).** Vitamin D deficiency in outpatients with inflammatory bowel disease: prevalence and association with clinical-biological activity. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 46-54.
- **Olmedo-Martín, R., González-Molero, I., Oliveira, G., Amo-Trillo, V., & Jiménez-Pérez, M. (2019).** Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica. *Gastroenterología y Hepatología*, 604-13.
- **Olmedo-Martín, R., González-Molero, I., Oliveira, G., Amo-Trillo, V., & Jiménez-Pérez, M. (2019).** Vitamin D in inflammatory bowel disease: biological, clinical and therapeutics aspects. *Current Drug Metabolism*, 390-398.
- **Ooi, J., Li, Y., Rogers, C., & Cantorna, M. (2013).** Vitamin D regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate-induced colitis. *The Journal of Nutrition*, 1679-1686.
- **Opstelten, J., Chan, S., Hart, A., van Schaik, F., Siersema, P., & Lentjes, E. (2018).** Prediagnostic serum vitamin D levels and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis in european populations:nested case-control study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 633-640.

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

- Ordas, I., Rimola, J., Rodríguez, S., Paredes, J., Martínez-Pérez, M., & Blanc, E. (2014). Accuracy of magnetic resonance enterography assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 374-382.
- Orholm, M., Munkholm, P., Langholz, E., Nielsen, O., Sorensen, T., & Binder, V. (1991). Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine*, 84-88.
- Ott, S., Musfeldt, M., Wenderoth, D., Hampe, J., Brant, O., & Folsch, U. (2004). Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*, 685-693.
- Packey, C., & Sartor, R. (2008). Interplay of comensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Journal of Internal Medicine*, 597-606.
- Pallav, K., Riche, D., May, W., Sanchez, P., & Gupta, N. (2017). Predictors of vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease and health: a Mississippi perspective. *World Journal of Gastroenterology*, 638-645.
- Panes, J., & Granger, D. (1998). Leukocyte-endothelial cell interactions: molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease. *Gastroenterology*, 1066-1090.
- Panes, J., Bouhnik, Y., Reinisch, W., Stoker, J., Taylor, S., & Baumgart, D. (2013). Imaging techniques for assesment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *Journal of Crohns and Colitis*, 556-585.
- Peck, B., Weiser, M., Lee, S., Gipson, G., Iyer, V., & Sartor, R. (2015). MicroRNAs classify different disease behaviour phenotypes of Crohn's disease and may have prognostic utility. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2178-2187.
- Pereira-Santos, M., Costa, P., Assis, A., Santos, C., & Santos, D. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 341-349.
- Peyrin-Biroulet, L., Cieza, A., Sandborn, W., Coenen, M., Chowers, Y., & Hibi, T. (2012). Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut*, 241-247.
- Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E., Colombel, J., & Sandborn, W. (2010). The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *American Journal of Gastroenterology*, 289-297.
- Peyrin-Biroulet, L., Sandborn, W., Sands, B., Reinisch, W., Bemelman, W., & Bryant, R. (2015). Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *American Journal of Gastroenterology*, 1324-1338.
- Pludowski, P., Karczmarewicz, E., Bayer, M., Carter, G., Chlebna-Sohl, D., & Cech-Kowalska, J. (2013). Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe- recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*, 319-327.
- Present, D., Rutgeerts, P., Targan, S., Hanauer, S., Mayer, L., & Van Hogezaand, R. (1999). Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *New England Journal of Medicine*, 1398-1405.

• CAPÍTULO 8 •

Referencias bibliográficas

- Raftery, T., Martineau, A., Greiller, C., Ghosh, S., McNamara, D., & Bennet, K. (2015). Effects of vitamin D supplementation on intestinal permeability, cathelicidin and disease markers in Crohn's disease: results from a randomised doubled-blind placebo-controlled study. *United European Gastroenterol Journal*, 294-302.
- Raftery, T., Merrick, M., Healy, M., Mahmud, N., O'Morain, C., & Smith, S. (2015). Vitamin D status is associated with intestinal inflammation as measured by fecal calprotectin in Crohn's disease in clinical remission. *Digestive Diseases and Sciences*, 2427-2435.
- Rameschshanker, R., & Arebi, N. (2012). Endoscopy in inflammatory bowel disease: when and why. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy*, 2001-2011.
- Rimola, J., Ordas, I., Rodríguez, S., García-Bosch, O., Aceituno, M., & Llach, J. (2011). Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflammatory Bowel Disease*, 1759-1768.
- Rimoldi, M., Chieppa, M., Salucci, V., Avogadri, R., Sonzogni, A., & Sampietro, G. (2005). Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nature Immunology*, 507-514.
- Rodríguez-Dehli, A., Riaño Galán, I., Fernández Somoano, A., Navarrete Muñoz, E., Espada, M., & Vioque, J. (2015). Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas en el norte de España. *Nutrición Hospitalaria*, 1633-1640.
- Rodríguez-Muñoz, S., Corella, C., Abarca-Sos, A., & Zaragoza, J. (2017). Validation of three short physical activity questionnaires with accelerometers among university students in Spain. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 1660-1668.
- Rooney, M., Harnack, L., Michos, E., Ogilvie, R., Sempos, C., & Lutsey, P. (2017). Trends in use of high-dose vitamin D supplements exceeding 1000 or 4000 international units daily, 1999-2014. *JAMA*, 2448-2450.
- Rosen, C., Abrams, S., Aloia, J., Brannon, P., Clinton, S., & Durazo-Arvizu, R. (2012). IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1146-1152.
- Roseth, A., Aadland, E., & Grzyb, K. (2004). Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1017-1020.
- Ross, A., Manson, J., Abrams, S., Aloia, J., Brannon, P., & Clinton, S. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 53-58.
- Rowan, F., Docherty, N., Murphy, M., Murphy, B., Calvin Coffey, J., & O'Connell, P. (2010). *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis. *Diseases of Colon and Rectum*, 1530-1536.
- Ryan, J., Reinke, D., Kogawa, M., Turner, G., Atkins, A., Anderson, P., & Morris, A. (2013). Novel targets of vitamin D activity in bone: action of the vitamin D receptor in osteoblasts, osteocytes and osteoclasts. *Current Drug Targets*, 1683-1688.
- Sadeghian, M., Saneei, P., Siassi, F., & Esmailzadeh, A. (2016). Vitamin D status in relation

to Crohn's disease: meta-analysis of observational studies. *Nutrition*, 505-14.

- Saito, S., Kato, J., Hiraoka, S., Horii, J., Suzuki, H., & Higashi, R. (2011). DNA methylation of colon mucosa in ulcerative colitis patients: correlation with inflammatory status. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1955-1965.
- Samuel, S., Bruining, D., Loftus, E., Thia, K., Schroeder, K., & Tremaine, W. (2013). Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 49-54.
- Santos-Antunes, J., Nunes, A., Lopes, S., & Macedo, G. (2016). The relevance of vitamin D and antinuclear antibodies in patients with inflammatory bowel disease under anti-TNF treatment: a prospective study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1101-1106.
- Saro Gismera, C., Lacort Fernández, M., Argüelles Fernández, J., Antón Magarzo, J., Navascues, G., & García López, R. (2001). Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón (Asturias). *Gastroenterología y Hepatología*, 228-235.
- Satsangi, J., Silverberg, M., Vermeire, S., & Colombel, J. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 749-753.
- Schaffler, H., Herlemann, D., Klinitzke, P., Berlin, P., Kreikemeyer, B., & Jaster, R. (2018). Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not healthy controls. *Journal of Digestive Diseases*, 225-234.
- Schaffler, H., Schmidt, M., Huth, A., Reiner, J., Glass, A., & Lamprecht, G. (2018). Clinical factors are associated with vitamin D levels in IBD patients: a retrospective analysis. *Journal of Digestive Diseases*, 24-32.
- Schluskel, A., Scott, R., & Alavi, K. (2016). Current challenges in the surgical management of Crohn's disease: a systematic review. *American Journal of Surgery*, 345-351.
- Schroeder, K., Tremaine, W., & Ilstrup, D. (1987). Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *New England Journal of Medicine*, 1625-1629.
- Schulz, C., Monkemüller, K., Salheiser, M., Belluti, M., Schutte, K., & Malfertheiner, P. (2014). Double-balloon enteroscopy in the diagnosis of suspected isolated Crohn's disease of the small bowel. *Digestive Endoscopy*, 236-242.
- Sentongo, T., Semaco, E., Stettler, N., Piccoli, D., Stallings, V., & Zemel, B. (2002). Vitamin D status in children, adolescents, and young adults with Crohn disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1077-1081.
- Seo, M., Okada, M., Yao, T., Ueki, M., Arima, S., & Okumura, M. (1992). An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 971-976.
- Shaefer, J., Attumi, T., Opekun, A., Abraham, B., Hou, J., & Shelby, H. (2015). MicroRNA signatures differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis. *BMC Immunology*, 5.
- Sham, L., Yeh, E., Magalhaes, S., Parra, E., Gozdzik, A., & Banwell, B. (2015). Evaluation of fall sun exposure score in predicting vitamin D status in young Canadian

adults and the influence of ancestry. *The Journal of Photochemistry and Photobiology B*, 25-29.

- Sharifi, A., Hosseinzadeh-Attar, M., Vahedi, H., & Nedjat, S. (2016). A randomized controlled trial on the effect of vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in ulcerative colitis patients. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 316-323.
- Sharifi, A., Hossinzadeh-Attar, M., Vahedi, H., & Nedjat, S. (2016). A randomized controlled trial on the effect of vitamin D3 on inflammation and cathelicidin gene expression in ulcerative colitis patients. *Saudi Journal of Gastroenterology*, 316-23.
- Sharifi, A., Nedjat, S., Vahedi, H., Veghari, G., & Hosseinzadeh-Attar, M. (2018). Vitamin D status and its relation to inflammatory markers in patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, 84-89.
- Sharifi, A., Vahedi, H., Nedjat, S., Mohamadkhani, A., & Hosseinzadeh Attar, M. (2018). Vitamin D decreases Beck depression inventory score in patients with mild to moderate ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Journal of Dietary Supplements*, 1-9.
- Silverberg, M., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I., Bernstein, C., & Brant, S. (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serologic classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 5-36.
- Singh, S., Dulai, P., Zarrimpar, A., Ramamoorthy, S., & Sandborn, W. (2017). Obesity in IBD: epidemiology, pathogenesis, disease course and treatment outcomes. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 110-121.
- Smith, P., Smythies, L., Shen, R., Greenwell –Wild, T., Gliozzi, M., & Walsh, S. (2011). Intestinal macrophages and response to microbial encroachment. *Mucosal Immunology*, 31-32.
- Sokol, H., Seksik, P., & Cosnes, J. (2014). Complications and surgery in the inflammatory bowel diseases biological era. *Current Opinion in Gastroenterology*, 378-384.
- Sokol, H., Seksik, P., Furet, J., Firmesse, O., Nion-Larmurier, I., & Beaugerie, L. (2009). Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1183-1189.
- Solem, C., Loftus, E., Tremaine, W., Harmsen, W., Zinsmeister, A., & Sandborn, W. (2005). Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 707-712.
- Stio, M., Retico, L., Annese, V., & Bonanomi, A. (2016). Vitamin D regulates the tight-junction protein expression in active ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1193-1199.
- Suibhne, T., Cox, G., Healy, M., O'Morain, C., & O'Sullivan, M. (2012). Vitamin D deficiency in Crohn's disease: prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting. *Journal of Crohns and Colitis*, 182-188.
- Tajika, M., Matsuura, A., Nakamura, T., Suzuki, T., Sawaki, A., & Kato, T. (2004). Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology*, 527-533.
- Tan, B., Li, P., Lv, H., Yang, H., Li, Y., & Li, J. (2018). Treatment of vitamin D deficiency in

chinese inflammatory bowel disease patients: a prospective, randomized, open-label pilot study. *Journal of Digestive Diseases*, 215-224.

- Tharian, B., George, N., & Navaneethan, U. (2016). Endoscopy in the diagnosis and management of complications of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1184-1197.
- Thomas, R., Westengard, J., Hay, K., & Bull, B. (1993). Calibration and validation for erythrocyte sedimentation tests. Role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 719-23.
- Thompson, A., & Lees, C. (2011). Genetics of ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 831-848.
- Thompson, N., Driscoll, R., Pounder, R., & Wakefield, A. (1996). Genetic versus environment in inflammatory bowel diseases: results of a British twin study. *British Medical Journal*, 95-96.
- Torella, M., Rausch, A., Lasa, J., & Zubiaurre, I. (2018). Vitamin D deficiency among inflammatory bowel disease patients in Argentina: a cross-sectional study. *Archivos de Gastroenterología*, 216-220.
- Torki, M., Gholamrezaei, A., Mirbagher, L., Danesh, M., Kheiri, S., & Emami, M. (2015). Vitamin D deficiency associates with disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Digestive Diseases and Sciences*, 3085-3091.
- Travis, S., Schnell, D., Krzeski, P., Abreu, M., Abreu, D., & Colombel, J. (2012). Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*, 535-542.
- Truelove, S., & Witts, L. (1955). Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *British Medical Journal*, 1041-1048.
- Ulitsky, A., Ananthakrishnan, A., Naik, A., Skaros, S., Zadvornova, Y., Binion, D., & Issa, M. (2011). Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JEPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 308-316.
- Van der Sloot, K., Amini, M., Peters, V., Dijkstra, G., & Alizadeh, B. (2017). Inflammatory bowel diseases: review of known environmental protective and risk factors involved. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1499-1509.
- Van der Sluis, M., De Koning, B., De Bruijn, A., Velcich, A., Meijerink, J., & Van Goudoever, J. (2006). MUC-2 deficient mice spontaneously develop colitis indicating that MUC-2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*, 117-129.
- Van Hees, P., van Elteren, P., van Lier, H., & van Tongeren, J. (1980). An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut*, 279-86.
- Vaqueiro, M., Baré, M., Anton, E., Anton, E., Moya, A., & Sampere, R. (2007). Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años. *Medicina Clínica*, 287-91.
- Varsavski, M., Alonso, G., & Garcia-Martín, A. (2014). Vitamina D: presente y futuro. *Revista Clínica Española*, 396-402.
- Varsavsky, M., Rozas Moreno, P., Becerra Fernández, A., Luque Fernandez, I., Quesada

• CAPÍTULO 8 •

Referencias bibliográficas

- Gómez, J., & Avila Rubio, V. (2017). Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinología Diabetes y Nutrición*, 7-14.
- Vázquez-Morón, J., Pallarés-Manrique, H., Machancoses, F., Ramos Lora, M., & Ruiz Frutos, C. (2017). Accurate cut-offs for predicting endoscopic activity and mucosal healing in Crohn's disease with fecal calprotectin. *Rev Esp Enferm Dig*, 130-136.
 - Vermeire, S., Van Assche, G., & Rutgeerts, P. (2004). C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 661-665.
 - Vernia, P., Burrelli Scotti, G., Dei Guidici, A., Chiappini, A., Cannizzaro, S., & Afferri, M. (2018). Inadequate sunlight exposure in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Digestive Diseases*, 8-14.
 - Walmsley, R., Ayres, R., Pounder, R., & Allan, R. (1998). A simple clinical colitis activity index. *Gut*, 29-32.
 - Wang, J., Thingholm, L., Skieceviciene, J., Rausch, P., Kummén, M., & Hov, J. (2016). Genome-wide association identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nature Genetics*, 1396-1406.
 - Wang, T., Dabbas, B., Laperriere, D., Bitton, A., Soualhine, H., & Tavera-Mendoza, L. (2010). Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxvitamin D3 of the NOD2/CARD15-defensin β 2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *Journal of Biological Chemistry*, 2227-2231.
 - Wehkamp, J., Salzman, N., Porter, E., Nuding, S., Weichenthal, M., & Petras, R. (2005). Reduced Paneth cells alpha defensins in ileal Crohn's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 18129-18134.
 - Weimers, P., & Munkholm, P. (2018). The natural history of IBD: lesson learned. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 101-111.
 - Wilks, S., & Moxon, W. (1875). *Lectures on pathological anatomy*. London: J & A Churchill.
 - Wils, E., Jonckers, D., Savelkoul, P., Masclee, A., Pierik, M., & Penders, J. (2014). Fecal microbial composition of ulcerative colitis and Crohn's disease patients in remission and subsequent exacerbation. *PLoS One*, e90981.
 - Winter, R., Collins, E., Cao, B., Carrellas, M., Crowel, A., & Korzenik, J. (2017). Higher 25-hydroxvitamin D levels are associated with greater odds of remission with anti-tumour necrosis factor- α medications among patients with inflammatory bowel diseases. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 653-659.
 - Wu, S., Yoon, S., Zhang, Y., Lu, R., Xia, Y., & Wan, J. (2015). Vitamin D receptor pathway is required for probiotic protection in colitis. *American Journal of Physiology*, 341-349.
 - Yang, L., Weaver, V., Smith, J., Bingaman, S., Hartmann, T., & Cantorna, M. (2013). Therapeutic effect of vitamin D supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clinical and Translational Gastroenterology*, e33.
 - Ye, L., Lin, Z., Liu, J., & Cao, Q. (2017). Vitamin D deficiency is associated with endoscopic severity in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology Research and Practice*, 4869718.

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

- Yung, R., & Julius, A. (2008). Epigenetics, aging and autoimmunity. *Autoimmunity*, 329-335.
- Zator, Z., Cantu, S., Konijeti, G., Nguyen, D., Sauk, J., & Yajnik, V. (2014). Pretreatment 25-hydroxyvitamin D levels and durability of anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel diseases. *JPEN Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 385-391.
- Zhang, H., Wu, H., Liu, L., Li, H., Shih, D., & Zhang, X. (2015). 1,25 Dihydroxivitamin D3 regulates the development of chronic colitis by modulating both T helper (Th) 1 and Th17 activation. *APMIS*, 490-501.
- Zhang, Y., Lu, R., Xia, Y., Zhou, D., Petrof, E., & Claud, E. (2019). Lack of vitamin D receptor leads to hyperfunction of claudin-2 in intestinal inflammatory responses. *Inflammatory Bowel Diseases*, 97-110.
- Zhu, T., Liu, T., Shi, Y., & Zhao, Q. (2015). Vitamin D/VDR signalling pathway ameliorates 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis by inhibiting intestinal epithelial apoptosis. *International Journal of Molecular Medicine*, 1213-1218.
- Zullo, S., Jambaulikar, G., Rustgi, A., Quezada, S., & Cross, R. (2017). Risk factors for vitamin D deficiency and impact of repletion in a tertiary care inflammatory bowel disease population. *Digestive Diseases and Science*, 2072-2078.
- Zwas, F., Bohheim, N., Berken, C., & Gray, S. (1994). Ileoscopy as an important tool for diagnosis of Crohn's disease: a report of seven cases. *Gastrointestinal Endoscopy*, 89-91.



A N E X O S



1
2
3
4
5
6
7
8
9



• CAPÍTULO 9 •

A N E X O S

Anexo 1

ANEXO I

Score Mayo parcial

Parámetro	Descripción	Puntuación
Deposiciones diarias	Normal	0
	1-2 deposiciones más de lo habitual	1
	3-4 deposiciones más de lo habitual	2
	≥ 5 deposiciones más de lo habitual	3
Restos hemáticos en heces	Ninguno	0
	Estrías de sangre en < de la mitad de las deposiciones	1
	Sangre evidente en casi todas las deposiciones	2
	Espustos rectales	3
Valoración médica global	Normal	0
	Enfermedad leve	1
	Enfermedad moderada	2
	Enfermedad grave	3

Rango = 0-9
Remisión ≤ 1

Anexo 2

ANEXO 2

Índice de Harvey-Bradshaw

Parámetro clínico	Descripción	Puntuación
Estado general	Excelente	0
	Bueno	1
	Regular	2
	Malo	3
	Pésimo	4
	Ninguno	0
Dolor abdominal	Leve	1
	Moderado	2
	Severo	3
Número de deposiciones líquidas	-	1 punto por cada deposición líquida
Presencia de masa abdominal	Ninguna	0
	Dudosa	1
	Presente	2
	Presente y dolorosa	3
Complicaciones (1 punto por cada complicación)	Artralgia, uveitis, eritema nodoso, aftas, pioderma gangrenoso, fisura anal, nueva fístula, absceso	(1 punto por cada complicación)

Anexo 3

CUESTIONARIO CORTO CALIDAD DE VIDA EN EII (CCVEII-9)

Por favor, lea cuidadosamente lo que sigue a continuación:

En las páginas siguientes se encuentran varias preguntas sobre cómo se ha sentido usted durante las últimas dos semanas. Por favor, conteste las preguntas con la máxima sinceridad, no consulte las respuestas con nadie, conteste simplemente lo que usted crea que mejor se adapta a su situación. No deje ninguna pregunta sin contestar.

1. ¿Con qué frecuencia ha ido de vientre durante las últimas semanas?

1. Más frecuentemente que nunca.
2. Extremada frecuencia.
3. Con mucha frecuencia.
4. Moderado aumento de la frecuencia de defecación.
5. Ligero aumento de la frecuencia de defecación.
6. Aumento mínimo de la frecuencia de defecación.
7. Normal, sin ningún aumento de la frecuencia de defecación.

2. ¿Con qué frecuencia le ha causado problemas la sensación de fatiga o cansancio y agotamiento durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

3. ¿Cuánta energía ha tenido durante las últimas dos semanas?

1. Ninguna energía.
2. Muy poca energía.
3. Poca energía.
4. Cierta energía.
5. Bastante energía.
6. Mucha energía.
7. Rebosante de energía.

4. ¿Con qué frecuencia ha tenido que aplazar o anular una cita o compromiso social a causa de su problema intestinal durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

5. ¿Con qué frecuencia ha tenido retortijones durante las dos últimas semanas?

1. Siempre.
2. Casi nunca.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca

6. ¿Con qué frecuencia ha tenido malestar general durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

7. ¿Con qué frecuencia ha tenido náuseas o ganas de vomitar durante las últimas dos semanas?

1. Siempre.
2. Casi siempre.
3. Bastantes veces.
4. A veces.
5. Pocas veces.
6. Casi nunca.
7. Nunca.

8. En general, hasta qué punto ha sido un problema tener gases durante las últimas dos semanas?

1. Un gran problema.
2. Un problema importante.
3. Bastante problemático.
4. Algo problemático.
5. Muy poco problemático.
6. Casi ningún problema.
7. Ningún problema.

9. ¿Hasta qué punto ha estado satisfecho, contento feliz con su vida personal durante las últimas dos semanas?

1. Muy insatisfecho, infeliz.
2. Bastante insatisfecho, infeliz.
3. Algo insatisfecho, descontento.
4. Algo satisfecho, contento.
5. Bastante satisfecho, contento.
6. Muy satisfecho, feliz.
7. Extremadamente satisfecho, no podría ser más feliz.

• CAPÍTULO 9 •

Anexos

ANEXO 3

Tabla de transformación de puntuación para el cuestionario reducido CCVEII-9

DIRECTA (suma de ítems)	FINAL (puntuación)	DIRECTA (suma de ítems)	FINAL (puntuación)
63	100	33	54.2
62	93.1	32	53.5
61	86.3	31	52.9
60	82.3	30	52.2
59	79.4	29	51.6
58	77.1	28	50.9
57	75.2	27	50.2
56	73.6	26	49.5
55	72.1	25	48.7
54	70.8	24	48.0
53	69.6	23	47.2
52	68.5	22	46.3
51	67.5	21	45.4
50	66.5	20	44.4
49	65.6	19	43.3
48	64.7	18	42.0
47	63.9	17	40.6
46	63.1	16	38.9
45	62.3	15	36.7
44	61.5	14	34.0
43	60.8	13	30.3
42	60.1	12	25.1
41	59.4	11	18.2
40	58.7	10	8.3
39	58.0	9	0.0
38	57.4		
37	56.7		
36	56.1		
35	55.4		
34	54.8		

Anexo 4

ESCALA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN HOSPITALARIA (HADS)

A	D			A	D
		Me siento tenso/a o ansioso/a	Me da la impresión de que tardo más que antes en hacer las cosas		
3		La mayor parte del tiempo	Casi siempre	0	
2		Muchas veces	Muy a menudo	1	
1		De vez en cuando, ocasionalmente	A veces	2	
0		Nunca	Nunca	3	
		Todavía disfruto con lo que antes me gustaba	Me viene una sensación de miedo, como si tuviera nervios en el estómago		
0		Totalmente, como siempre	Nunca	3	
1		No tanto	De vez en cuando	2	
2		Sólo un poco	Con bastante frecuencia	1	
3		Casi nada	Muy a menudo	0	
		Tengo una especie de sensación de miedo, como si algo terrible fuera a suceder	He perdido interés en mi aspecto físico		
3		Totalmente y es muy fuerte	Totalmente	0	
2		Sí, pero no es muy fuerte	No me interesa tanto como debiera	1	
1		Un poco, pero no me preocupa	Quizás no me interese tanto como antes	2	
0		En absoluto	Me interesa igual que siempre	3	
		Puedo reirme y ver la cara divertida de las cosas	Me siento inquieto/a, como si necesitara estar ocupado/a		
0		Igual que siempre lo hacía	Muchísimo	3	
1		Un poco menos ahora	Bastante	2	
2		Bastante menos ahora	No mucho	1	
3		En absoluto	En absoluto	0	
		Tengo la mente llena de preocupaciones	Me siento optimista respecto a las cosas que están por venir		
3		Gran parte del tiempo	Igual que siempre	0	
2		Con bastante frecuencia	Un poco menos que antes	1	
1		No muy a menudo	Bastante menos que antes	2	
0		Muy poco	Casi nada	3	
		Me siento alegre	Me asaltan sentimientos repentinos de pánico		
0		Nunca	Muy a menudo	3	
1		No muy a menudo	Bastante a menudo	2	
2		A veces	No muy a menudo	1	
3		Casi siempre	Nunca	0	
		Puedo estar tranquilo/a y relajado/a	Puedo disfrutar de un buen libro, o un programa de radio o de televisión		
3		Sí, totalmente	A menudo	0	
2		Normalmente, sí	A veces	1	
1		No muy a menudo	No muy a menudo	2	
0		Nunca	Rara vez	3	

Compruebe que ha contestado todas las preguntas

TOTAL A D

--	--

Anexo 5

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA IPAQ (VERSIÓN CORTA)

Estamos interesados en averiguar acerca de los tipos de actividad física que hace la gente en su vida cotidiana. Las preguntas se referirán al tiempo que usted destinó a estar físicamente activo en los últimos 7 días.

Por favor responda a cada pregunta aún si no se considera una persona activa. Por favor, piense acerca de las actividades que realiza en su trabajo, como parte de sus tareas en el hogar o en el jardín, moviéndose de un lugar a otro, o en su tiempo libre para la recreación, el ejercicio o el deporte.

Piense en todas las actividades intensas que usted realizó en los últimos 7 días. Las actividades físicas intensas se refieren a aquellas que implican un esfuerzo físico intenso y que lo hacen respirar mucho más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos 10 minutos seguidos.

1. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos realizó actividades físicas intensas tales como levantar pesos pesados, cavar, hacer ejercicios aeróbicos o andar rápido en bicicleta?

___ días por semana.

Ninguna actividad física intensa. Vaya a la pregunta 3.

2. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física intensa en uno de esos días?

___ horas por día.

___ minutos por día.

No sabe / No está seguro.

Piense en todas las actividades moderadas que usted realizó en los últimos 7 días. Las actividades moderadas son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado que lo hace respirar algo más intensamente que lo normal. Piense solo en aquellas actividades físicas que realizó durante por lo menos 10 minutos seguidos.

3. Durante los últimos 7 días, ¿en cuántos días hizo actividades físicas moderadas como transportar pesos livianos, andar en bicicleta a velocidad regular o jugar dobles de tenis? No incluya caminar.

___ días por semana.

Ninguna actividad física moderada. Vaya a la pregunta 5.

4. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a una actividad física moderada en uno de esos días?

___ horas por día.

___ minutos por día.

No sabe / No está seguro.

Piense en el tiempo que usted dedicó a caminar en los últimos 7 días. Esto incluye caminar en el trabajo o en la casa, para trasladarse de un lugar a otro, o cualquier otra caminata que usted podría hacer solamente para la recreación, el deporte, el ejercicio o el ocio.

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

5. Durante los últimos 7 días, ¿En cuántos caminó por lo menos 10 minutos seguidos?

___ días por semana.

Ninguna caminata. Vaya a la pregunta 7.

6. Habitualmente, ¿cuánto tiempo en total dedicó a caminar en uno de esos días?

___ horas por día.

___ minutos por día.

No sabe / No está seguro.

La última pregunta es acerca del tiempo que pasó usted sentado durante los días hábiles de los últimos 7 días. Esto incluye el tiempo dedicado al trabajo, en la casa, en una clase, y durante el tiempo libre. Puede incluir el tiempo que pasó sentado ante un escritorio, visitando amigos, leyendo, viajando en ómnibus, o sentado o recostado mirando la televisión.

7. Durante los últimos 7 días ¿cuánto tiempo pasó sentado durante un día hábil?

___ horas por día

___ minutos por día.

No sabe / No está seguro.

Anexo 6

ENCUESTA DIETÉTICA DE FRECUENCIAS (INGESTA DE VITAMINA D SEMANAL)

Valoración dietética (consumo semanal)

1. Leche cc/semana (1 vaso= 200cc):

a) entera ☐ semi ☐ desnatada ☐

b) suplementada con vitamina D ☐ con calcio ☐ con calcio y vitamina D ☐

2. Queso / semana (especificar raciones / gramos):

Brié ☐ Camembert ☐ Emmental ☐ Parmesano ☐ Gruyere ☐

De sandwich ☐ Caserío ☐ Manchego ☐ Fresco ☐ Holandés o de bola ☐

3. Yogur / semana (nº envases):

4. Flan / semana (nº envases):

5. Crema catalana / semana (nº envases):

6. Arroz con leche / semana (nº envases):

7. Petit suisse / semana (nº envases):

8. Huevos / semana (nº):

9. Pescado (nº veces / semana; especificar gramos / filetes):

(sardinas, boquerones, arenques, atún, caballa, salmón fresco, merluza)

10. Hígado (nº veces / semana; especificar gramos / filetes):

11. Cereales con fibra o integrales(1) (numero de bols/semana):

Marca comercial:

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

Anexo 7

ANEXO 7

Sun exposure questionnaire

Día	Tiempo expuesto al sol			Piel expuesta al sol			
	<5mins	5-30 mins	>30 mins	Cara y manos	Brazos	Piernas	Baño solar
Lunes	0	1	2	1	2	3	4
Martes	0	1	2	1	2	3	4
Miércoles	0	1	2	1	2	3	4
Jueves	0	1	2	1	2	3	4
Viernes	0	1	2	1	2	3	4
Sábado	0	1	2	1	2	3	4
Domingo	0	1	2	1	2	3	4

Anexo 8

CUESTIONARIO DE PRÁCTICAS DE PROTECCIÓN SOLAR

A continuación va a leer usted 5 preguntas que pretenden estimar cuál es su conducta en cuanto a medidas de protección solar en un día normal soleado. Lea detenidamente y elija la opción más adecuada:

A) Con respecto al uso de cremas de protección solar en un día soleado

1. Siempre las uso
2. Las uso la mayoría de los días
3. Las uso en algunos días
4. Casi nunca las uso
5. Nunca las uso

B) En un día soleado cuál es su conducta habitual con respecto a la vestimenta

1. Siempre llevo mangas largas
2. La mayoría de los días llevo camisetas con mangas largas
3. Algunos días llevo camisetas con mangas largas
4. Casi nunca llevo camisetas con mangas largas
5. Nunca llevo camisetas con mangas largas

C) En un día soleado habitual, usted:

1. Siempre llevo sombrero
2. La mayoría de los días llevo sombrero
3. Algunos días llevo sombrero
4. Casi nunca llevo sombrero
5. Nunca llevo sombrero

D) En un día soleado habitual, usted:

1. Permanezco en la sombra todo el tiempo
2. Permanezco en la sombra la mayoría del tiempo
3. Algunas veces me quedo en la sombra
4. Casi nunca me protejo en la sombra
5. Nunca busco la sombra

E) En un día soleado habitual, usted:

1. Siempre llevo gafas de sol
2. La mayoría de las veces llevo gafas de sol
3. Algunas veces llevo gafas de sol
4. Casi nunca llevo gafas de sol
5. Nunca llevo gafas de sol

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

Anexo 9

ACTA DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO POR EL COMITÉ DE ÉTICA



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández
Secretaría del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA

Que el CEI Provincial de Málaga en su reunión del día 26/2/2015, ha evaluado la propuesta del Dr. Raul Vicente Olmedo Martín, referido al Proyecto de Investigación titulado: "Prevalencia de deficiencia de vitamina D en una cohorte de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad, composición de la microbiota intestinal y calidad de vida relacionada con la salud."

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias)	Dra. M ^a José Torres Jaén (UGC Alergia)
Dña. Josefa Castro Barca (Gestión del Conocimiento)	Dra. M ^a Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito)
Dra. M ^a Angeles Gertrudis Díez (Médico Familia)	
Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria)	
Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UMI)	
Dr. Carlos Lebrún Bougrat (Laboratorio)	
Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)	
Dra. Aránzazu Linares Alarcón (UGC Farmacia Hospitalaria)	
Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)	
Dña. Inmaculada Lupiáñez Pérez (Enfermera)	
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)	
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)	
Dra. Eva Mingot Castellanos (UGC Hematología)	
Dña. Virginia Salinas Pérez (UGC Neurociencias-Enfermera)	
D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)	
Dra. M ^a Victoria de la Torre Prados (UGC UMI)	
Dr. Pedro Valdivielso Felices (UGC Med. Interna)	
D. José Vallejo Triano (Biblioteca)	

No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el CEI acepta que dicho Proyecto de Investigación sea realizado.

Lo que firmo en Málaga, a 27 de Febrero 2015



Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaría del CEI

Anexo 10

HOJA DE INFORMACIÓN DEL ESTUDIO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA SU INCLUSIÓN EN EL MISMO

HOJA DE INFORMACIÓN

Centro: H.R.U. Málaga. Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. UGC Aparato Digestivo.
Dirección: UGC Aparato Digestivo. Hospital Regional de Málaga. Avda Carlos Haya, s/n. 29010

Título del estudio:

DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL AMBULATORIA. PREVALENCIA Y CORRELACIÓN CON LA ACTIVIDAD CLÍNICO-BIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD.

Nombre y apellido del participante:

Médico:

Introducción:

A usted le han pedido que participe en un estudio de investigación. Antes de aceptar participar, es importante que usted lea y entienda la explicación siguiente. La participación en el estudio es totalmente voluntaria. Por favor, lea atentamente esta información:

¿Por qué se lleva a cabo esta investigación?

Existen cada vez más datos que señalan una mayor frecuencia de niveles sanguíneos insuficientes de vitamina D en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Esta deficiencia parece influir no sólo en la salud ósea, sino también hay estudios que la relacionan con una peor evolución de la enfermedad (mayor número de brotes, de intervenciones quirúrgicas, peor calidad de vida relacionada con la salud, peor estado nutricional, mayor depresión...) Además recientemente se ha descrito una mejor respuesta al tratamiento biológico en pacientes con niveles adecuados de vitamina D con respecto a los que presentan niveles insuficientes. Pretendemos analizar la frecuencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes con EII de nuestra área de salud y estudiar si existe una relación de los niveles bajos de vitamina D con una mala evolución de la enfermedad. De existir dicha relación, podríamos plantearnos incluir en el diagnóstico y seguimiento de la EII la determinación de los niveles sanguíneos de vitamina D e incluir en el tratamiento suplementos orales para intentar mejorar la evolución de la EII.

¿Por qué le han pedido que participe en este estudio?

A usted se le pide que participe en esta investigación bien porque padece una enfermedad inflamatoria intestinal crónica (Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa) y sigue habitualmente revisiones en la consulta monográfica de EII del Hospital Regional Universitario de Málaga.

¿Por cuánto tiempo estará en el estudio, qué pruebas me realizarán y en qué consiste?

El estudio tiene una duración de 2 años. Por la naturaleza de su diseño se obtendrán numerosos datos en un momento determinado en el tiempo y con estrecho margen temporal entre ellos. Para ello se practicarán pruebas y exámenes encaminados a recoger

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

variables definidas en el proyecto para su posterior análisis entre las que se encuentran las siguientes(no necesariamente será sometido a todas las que se exponen):

- Entrevista para obtener datos de su historia clínica
- Entrevistas, y determinaciones para evaluar su estado nutricional (encuesta sobre ingesta de vitamina D y medidas antropométricas (índice de masa corporal).
- Extracción de sangre para obtener datos analíticos múltiples: parámetros de su analítica rutinaria, nutricionales y vitamina D.
- Obtención de muestras de heces para examen: para estudio de la inflamación intestinal (calprotectina fecal que determinamos de forma habitual en la consulta)
- También se le pasarán cuestionarios acerca de cómo se siente (calidad de vida) y para descartar síntomas de depresión y ansiedad. En el caso de que se detecte algún problema psicológico que requiera pudiera mejorarse con tratamiento, se le ofertará la posibilidad de seguimiento y tratamiento desde la unidad de salud mental comunitaria que le corresponda.

¿Quiénes dirigen el estudio?

El Investigador Principal del proyecto es el Dr. Raúl Vicente Olmedo Martín de la UGC Aparato Digestivo (unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal) del Hospital Regional Universitario de Málaga.

¿Cuántas personas participarán en el estudio?

Se ha calculado incluir 250 personas basándonos en las características del estudio y lo que pretendemos conocer.

Participación voluntaria. ¿Qué sucede si no quiero participar?

Su participación en este estudio clínico es totalmente VOLUNTARIA y REVOCABLE, es decir, se puede volver atrás en cualquier momento sin que necesite dar explicación alguna de la razón por la que ha cambiado de parecer y sin que ello cambie los cuidados sanitarios que se le proporcionan.

Tanto si participa en el estudio, como si no participa en el mismo, recibirá los mismos cuidados médicos, sin existir discriminación alguna. Asimismo, su médico responsable del tratamiento también podrá retirarle del estudio si así lo considera.

¿Cuáles son los beneficios de la participación?

El estudio permitirá avanzar en el conocimiento de la frecuencia de niveles sanguíneos insuficientes de vitamina D en pacientes con EII en nuestro hospital y su influencia sobre el curso de la enfermedad. Puede suponer que en el futuro, se evalúen de forma reglada estos niveles con el fin de corregirlos y ayudar en el manejo de los pacientes..

¿Qué riesgos lleva implícita la participación?

Algunas de las preguntas en este estudio podrían considerarse delicadas, podrían ser difíciles de contestar o podrían hacerle sentir incómodo(a). Usted puede negarse a contestar o puede omitir cualquier pregunta.

La extracción sanguínea podría ocasionarle pequeñas molestias a nivel local.

• CAPÍTULO 9 •

Anexos

CONFIDENCIALIDAD DE LAS HISTORIAS CLÍNICAS

Al firmar este formulario de consentimiento usted da permiso para que se les permita acceder a su historia clínica a los investigadores.

La información obtenida de este estudio podría publicarse; sin embargo, a usted no se le identificará en dicha publicación.

Todos los cuestionarios y los resultados del estudio se tratarán con estricta confidencialidad. Los datos recopilados para este estudio se identifican por una clave numérica, no por su nombre. Los datos bajo su clave numérica se ingresarán en una base de datos.

Los resultados obtenidos podrán ser utilizados en estudios de investigación médica realizados por otros centros nacionales y extranjeros siempre que hayan sido considerados de interés científico y que cumplan los requisitos establecidos por los comités externos, científico y de expertos asesores en cuestiones éticas, jurídicas y sociales. Igualmente los investigadores se comprometen a no comerciar en ningún caso con los resultados ni con los datos personales obtenidos.

Toda la información que se obtenga en la realización del estudio, así como toda la información clínica referente a usted será considerada confidencial y tratada en consecuencia de acuerdo con lo establecido en la ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y la ley 41/2002 de autonomía del paciente.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso a sus datos personales y a su rectificación y/o cancelación, que podrá ejercer dirigiéndose al médico que le atiende en este estudio. En caso de que se ejerciten estos derechos, el médico lo pondrá inmediatamente en conocimiento del responsable del fichero.

Los expertos autorizados por el comité de ética de la investigación de Málaga y por las autoridades sanitarias pueden supervisar la realización del estudio a través de la denominada monitorización o auditoria, para que puedan confirmar que la información recogida durante el estudio es exacta. Estos expertos, así como los miembros de las autoridades tienen el derecho de inspeccionar los datos médicos originales (historia médica, datos de laboratorio, etc.). También en este caso los datos se manejarán bajo una estricta confidencialidad.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Los investigadores implicados, sus médicos y enfermeras velarán por su seguridad durante el desarrollo del estudio.

El proyecto ha sido sometido a estudio y aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica.

El médico responsable del estudio en este hospital, el Dr. Raúl Vicente Olmedo Martín, le aclarará personalmente todas las dudas que le puedan surgir a lo largo del desarrollo del estudio.

Si está de acuerdo en participar o en que el paciente a quien usted representa, participe en este estudio, por favor exprese su consentimiento rellenando el documento disponible a continuación.

Fecha: Firma del participante o tutor:

• TESIS DOCTORAL •

Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria:
prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

“DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
AMBULATORIA. PREVALENCIA Y CORRELACIÓN CON LA ACTIVIDAD CLÍNICO-
BIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD”

D. con DNI nº
hace constar que el Dr. con número de
colegiado, del Hospital
e investigador para el mencionado estudio, me ha ofrecido la posibilidad de participar en el
mismo.

He leído la información que se me ha ofrecido en el documento anexo y he tenido la
posibilidad de aclarar personalmente con el investigador todas las dudas que me han
surgido.

He sido informado de los beneficios esperados, riesgos posibles, molestias adicionales y
alternativas a mi participación en el estudio. En concreto, he sido informado de que puedo
decidir no participar en el estudio y que ello no cambiará los cuidados sanitarios que se me
proporcionen.

Se me ha garantizado la confidencialidad de los datos referentes a mi persona que se
obtengan durante la realización del estudio y la posibilidad de retirar mi consentimiento
cuando lo desee, sin necesidad de dar explicaciones.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio
“DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
AMBULATORIA. PREVALENCIA Y CORRELACIÓN CON LA ACTIVIDAD CLÍNICO-
BIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD”

En, a de de 2016.

Firma del paciente:
DNI nº

Firma del investigador:
DNI nº

• CAPÍTULO 9 •

Anexos

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL

“DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL AMBULATORIA. PREVALENCIA Y CORRELACIÓN CON LA ACTIVIDAD CLÍNICO-BIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD”

D. (nombre del tutor legal) con DNI nº, tutor legal o representante de: (nombre y apellidos del paciente) con DNI nº hace constar que el Dr. con número de colegiado, del Hospital e investigador para el mencionado estudio, me ha ofrecido la posibilidad de que mi representado, participe en el mismo.

He leído la información que se me ha ofrecido en el documento anexo y he tenido la posibilidad de aclarar personalmente con el investigador todas las dudas que me han surgido.

He sido informado de los beneficios esperados, riesgos posibles, molestias adicionales y alternativas a la participación en el estudio. En concreto, he sido informado de que mi representado (o yo mismo, como representante legal), podemos decidir dejar de participar en el estudio y que ello no cambiará los cuidados sanitarios que se proporcionen al paciente. Se me ha garantizado la confidencialidad de los datos de mi representado, que se obtengan durante la realización del estudio y la posibilidad de retirar el consentimiento cuando representante o representado lo deseen, sin necesidad de dar explicaciones.

Estoy de acuerdo en que mi representado participe en el estudio
“DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL AMBULATORIA. PREVALENCIA Y CORRELACIÓN CON LA ACTIVIDAD CLÍNICO-BIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD”

En, a de de 2016.

Firma del Representante Legal:
DNI nº

Firma del investigador:
DNI nº

Anexo 11

ACTIVIDAD CIENTÍFICA QUE AVALA LA TESIS DOCTORAL

ACTIVIDAD INVESTIGADORA DIRECTAMENTE RELACIONADA CON LA TESIS REALIZADA DURANTE EL PROGRAMA DE DOCTORADO BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD (UNIVERSIDAD DE MÁLAGA 2014-2020)

Publicaciones en revistas con factor de impacto JCR que avalan la tesis "Deficiencia de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: prevalencia y correlación con la actividad clínico-biológica de la enfermedad"

- **Olmedo Martín RV**, González Molero I, Oliveira Fuster G, Amo Trillo V, Jiménez Pérez M. Vitamin D deficiency in outpatients with inflammatory bowel disease: prevalence and association with clinical-biological activity. *Rev Esp Enf Dig.* 2019; 111(1): 46-54. doi: 10.17235/reed.2018.5714/2018. Factor de impacto: FI (2018) JCR: 1,858 (Q4) / SJR: 0,52 (Q2)
- **Olmedo-Martín RV**, González-Molero I, Oliveira G, Amo-Trillo V, Jiménez-Pérez M. Vitamin D in inflammatory bowel disease: biological, clinical and therapeutics aspects. *Curr Drug Metab.* 2019; 20(5): 390-398. doi: 10.2174/1389200220666190520112003. Factor de impacto: FI (2018) JCR 2,277 (Q2)
- **Olmedo-Martín RV**, González-Molero I, Oliveira G, Amo-Trillo V, Jiménez-Pérez M. Exposición solar en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria: factores predictivos y correlación con la vitamina D sérica. *Gastroenterol Hepatol.* 2019; 42(10): 604-613 doi: 10.1016/j.gastrohep.2019.07.002. Factor de impacto: FI (2018) JCR: 1,126 (Q4) / SJR: 0,203 (Q2)

COMUNICACIONES CIENTÍFICAS A CONGRESOS

Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Madrid, 2017.

- **Olmedo Martín RV**, Amo Trillo V, Sánchez García O, Tenorio González E, Jiménez Pérez M. Prevalencia de déficit de vitamina D en una cohorte de pacientes con enfermedad de Crohn: factores de riesgo y correlación con el curso evolutivo. *Rev Esp Enf Dig.* 2017; 109 (Supl I): 79-80
- **Olmedo Martín RV**, Amo Trillo V, Sánchez García O, Tenorio González E, Jiménez Pérez M. Exposición y prácticas de exposición solar en una cohorte de pacientes con enfermedad de Crohn. *Rev Esp Enf Dig.* 2017; 109 (Supl I): 31-32.

Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Santander, 2019.

- **Olmedo Martín, RV**; Berlanga Cañete, S; Palomino Luque, P; Amo Trillo, V; Jiménez Pérez, M. Déficit de vitamina D en la enfermedad inflamatoria intestinal ambulatoria. Prevalencia y asociación con la actividad clínico-biológica. *Rev Esp Enf Dig.* 2019; 111(Supl I): 215-216

• CAPÍTULO 9 •

Anexos

- **Olmedo Martín, RV;** Palomino Luque, P; Berlanga Cañete, S; Amo Trillo, V; Jiménez Pérez, M. Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D no se asocian con la calidad de vida, los síntomas psicológicos ni la actividad clínica en una serie de pacientes ambulatorios con enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enf Dig.* 2019; 111(Supl I): 230-231



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA